UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949. — N° 138

LES PSYCHOSES ATÉBRINIQUES

Travail de la Clinique des Maladies exotiques
Professeur H. BONNIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 29 juillet 1949

PAR

Jacques-Alfred-Marc CABANTOUS

Élève de l'École de Santé Navale et Coloniale,
Diplômé de Médecine coloniale,
Diplômé de Médecine aéronautique.

Né à GABARRET (Landes), le 4 février 1925

Examinateurs de la Thèse

MM. BONNIN, professeur ..... *Président.*
PERRENS, professeur ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé ..... *Juges*
BERGOUIGNAN, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6
1949

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536518_0096

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949. — N° 138

LES

PSYCHOSES ATÉBRINIQUES

Travail de la Clinique des Maladies exotiques
Professeur H. BONNIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 29 juillet 1949

PAR

Jacques-Alfred-Marc CABANTOUS

Élève de l'École de Santé Navale et Coloniale,
Diplômé de Médecine coloniale,
Diplômé de Médecine aéronautique.

Né à GABARRET (Landes), le 4 février 1925

Examinateurs de la Thèse

MM. BONNIN, professeur ..... *Président.*
PERRENS, professeur .....
DUBARRY, agrégé ..... *Juges*
BERGOUIGNAN, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6
1949

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. PORTMANN.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurg. et gynécol.	MASSÉ.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIÉCHAUD.
Médecine légale et du Travail.	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.

	MM
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie) ; MESNARD (Pharmacie).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	N...
Physiologie	N...
Médecine générale	BROUSTET.
id.	SARIC.
id	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC
id.	BERGOUIGNAN.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	N...
id.	MAGENDIE.
id.	POUYANNE.
id.	LAUMONIER
id.	CHAVANNAZ.

	MM
Chimie biologique	TAYEAU.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Histologie	MAYER.
Physique médicale	N...
Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
Electroradiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MAGENDIE.
Accouchements	N...
Puériculture	PERY.
Urologie	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N...
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	N...

	MM.
Botanique	GOLSE (René).
Cryptogamie	N...
Pharmacie galénique	MESNARD.
Organographie et Physiol. végét.	TEMPERE.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Chimie biologique	NEUZIL.
Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND-MERE

A MON PERE

A MA MERE

En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MES FRERES

A TOUS MES PROCHES

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE ET DES FACULTES DE TOULOUSE ET DE BORDEAUX

A LA CARRÉE NIGER

A MES CAMARADES DE L'EQUIPE DE RUGBY DE L'ECOLE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A Monsieur le Médecin général GALIACY

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Médaille de la Résistance.

A Monsieur le Médecin en chef SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Colonies,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'argent de l'Education physique.

A Monsieur le Professeur BERGOUIGNAN

Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le Professeur J.-J. DUBARRY

Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le Professeur Ch. PERRENS

Médecin-chef de la Maison de santé de Château-Picon,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN

Médecin des Hôpitaux,
Professeur de médecine coloniale et clinique des maladies exotiques,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

AVANT-PROPOS

Nous ne saurions entreprendre ce travail sans remercier ceux qui ont bien voulu nous conseiller et nous encourager dans cette tâche.

Notre gratitude va tout d'abord à M. le Professeur H. Bonnin, qui nous a inspiré ce sujet, et nous fait l'honneur de présider notre jury de thèse; c'est aussi à lui que nous devons les premières bases nécessaires à notre métier de médecin colonial. Qu'il trouve ici l'expression de tout notre respect et de notre profonde reconnaissance.

Nous voulons aussi remercier M. le Médecin principal de la marine Moretti, qui nous a toujours témoigné, depuis notre entrée à l'Ecole de Santé navale, une bienveillante sympathie.

Nous n'oublions pas davantage M. le Professeur agrégé Pautrizel.

M. Arné, chef de clinique du service des maladies nerveuses et mentales, a bien voulu nous donner les quelques notions nécessaires à l'élaboration de la partie psychiatrique. Qu'il en soit, lui aussi, remercié.

LES

PSYCHOSES ATÉBRINIQUES

INTRODUCTION

L'Atébrine, ou quinacrine, antipaludéen de synthèse, également utilisé dans le traitement de certaines protozooses intestinales, est susceptible de provoquer des accidents toxiques. Parmi ces manifestations, les plus intéressantes sont bien les troubles psychiques post-atébriniques.

Pourtant, on en chercherait en vain la description dans les traités classiques, et ils sont à peine mentionnés dans les articles français consacrés aux médicaments antipalustres Certes, ces psychoses atébriniques sont rares; il n'en reste pas moins que beaucoup les ignorent, particulièrement en France. Leur diagnostic est cependant facile, et bien qu'elles s'intriquent souvent avec celles de l'affection qui a primitivement nécessité l'emploi de l'Atébrine, on ne manquera pas de le porter, si l'on connaît l'existence de ces troubles. Ce diagnostic, à lui seul, viendra résoudre les nombreux et importants problèmes qu'ils posent, tant au point de vue médical qu'au point de vue social.

C'est dire que, si leur connaissance est indispensable au médecin colonial, elle n'en est pas moins nécessaire au médecin de la Métropole, car, depuis la dernière guerre, ces accidents se voient moins rarement en France; ceci est dû, tout

d'abord, à l'emploi plus fréquent de la quinacrine aussi bien dans le paludisme que dans les lambliases; d'autre part, les communications, toujours plus nombreuses et plus rapides, augmentent sensiblement le nombre de coloniaux séjournant en France.

Pour toutes ces raisons, et à l'occasion de deux cas particulièrement typiques, M. le Professeur Bonnin nous a confié ce travail, qui n'a d'autre ambition que d'attirer l'attention sur cette question, et d'en donner une vue d'ensemble.

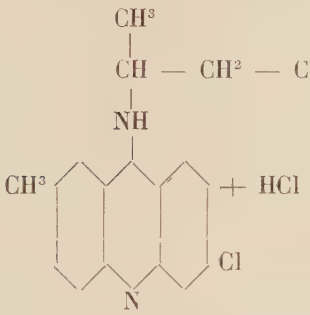
CHAPITRE PREMIER

L'ATEBRINE

I. — *Découverte et formule chimique.*

L'Atébrine, dérivée de l'acridine, fut découverte en Allemagne, en 1930, par Mauss et Mietsch.

La formule qu'ils publièrent alors était la suivante :



C'était le bichlorhydrate du 2 méthoxy-6-chloro-9α-diéthylamino-δ-pentyl-amino-acridine.

Mais l'I. G. Farbenindustrie se garda d'en dévoiler les procédés de fabrication. C'est pourquoi chaque pays, refusant de rester sous la dépendance de l'Allemagne pour l'importation du produit, ou obligé de remédier pendant la guerre à la carence de quinine, entreprit des recherches. Ainsi naquirent : en France, la quinacrine; aux Etats-Unis, l'atabrin; en Espagne, l'atepe; en Grande-Bretagne, la mepacrine; en Italie, le palusan, le crinodora, et l'italchina; en U. R. S. S., l'acriquine. L'Institut Haffkine fabriqua, aux Indes, l'haffkinine, appelée également, par la suite, acriquine.

Tous ces produits ont exactement la même formule et la

même constitution chimiques. Ils ne diffèrent que par leur dénomination. Ainsi, la quinacrine française est le dichlorhydrate de la chloro-2-diethyl-amino-iso-pentyl-amino-5-méthoxy-7-acridine.

II. — *Posologie.*

L'Atébrine est soit ingérée, soit injectée par voie parentérale.

Per os, elle est présentée en comprimés jaune d'or, caractéristiques, de 0 g. 10. La posologie pour une cure d'attaque fut d'abord fixée à 0 g. 30 par jour pendant sept à dix jours. La dose classique a été actuellement ramenée à 0 g. 30 par jour pendant cinq jours. Pour les lambliases et les entérites à trichomonas, la posologie est la même.

A titre prophylactique contre le paludisme, les doses ont varié. Les doses de 0 g. 05 par jour, puis celles de 0 g. 20 administrées deux fois par semaine, se sont montrées insuffisantes en se basant sur l'élimination lente du produit. Après les expériences de Cairn, les soldats alliés prirent 0 g. 10 par jour sans inconvénient, et l'évolution de la guerre du Pacifique changea alors.

L'Atébrine est également présentée sous forme injectable par diverses voies. Dans les pays anglo-saxons, et particulièrement à Ceylan, on employait, au cours de l'épidémie de 1934-1935, les injections intramusculaires de musonate ou méthyl-sulfonate d'Atébrine; les ampoules contenaient 0 g. 375 de musonate d'Atébrine, et les doses totales variaient de 0 g. 60 à 1 g. 50 pour une cure. Ce produit a été remplacé par des ampoules dosées à 0 g. 30 de chlorhydrate de quinacrine, injectables soit par voie sous-cutanée, soit par voie intra-musculaire, soit par voie intraveineuse lente, aux mêmes doses que par la voie digestive, pendant les deux ou trois premiers jours du traitement d'attaque.

Enfin, dans le traitement du paludisme, la quinacrine est parfois associée aux autres médicaments antipaludéens, tels

que la quinine, ou lui succède (méthode américaine Q.A.P. : quinine, puis atabrine, puis plasmochin).

Elle est parfois aussi associée aux produits gamétocides, type plasmoquine, association réputée plus toxique que chacun de ses composants. Elle rentre ainsi dans la composition de la prémaline, dont chaque comprimé contient 0 g. 10 de quinacrine et 0 g. 01 de rhodopréquine.

III. — *Action thérapeutique.*

L'action thérapeutique de la quinacrine est remarquable. Aux doses indiquées, elle exerce sur les trophozoïtes de *Plasmodium vivax* une action un peu plus rapide que la quinine à la dose de 1 gramme. Cette action se prolonge surtout plus longtemps qu'avec la quinine. Elle agit de la même manière sur *Plasmodium malariae*. Pour *Plasmodium falciparum*, les trophozoïtes disparaissent du sang périphérique plus lentement, le quatrième jour dans 90 % des cas. C'est donc, par son action dysgonique, un médicament essentiellement schizonticide.

Elle a une faible efficacité contre les gamètes, du moins de *vivax* et de *malariae*.

Son action sur les rechutes de tierce bénigne semble un peu supérieure à celle de la quinine.

La quinacrine semble donc avoir une action plus durable que la quinine. Ceci s'explique par le mécanisme d'absorption et d'élimination du produit.

IV. — *Absorption et élimination.*

La diffusion de la quinacrine dans l'organisme après son absorption est extrêmement rapide : Field et Niven ont pu la déceler dans l'urine, dix minutes après une injection intramusculaire de 0 g. 30; Kehar, une heure après sa prise *per os;* Oldham, Frances et Kelsey, chez la poule et le lapin, la dosent une heure après dans les divers organes.

Hecht et Green admettent que la quinacrine circule dans l'organisme par deux voies.

Tout d'abord, la voie sanguine : dans le sang, où on la retrouve dans le sérum, une partie va se fixer sur l'hématie. Elle est ainsi portée dans tous les organes, en particulier à la peau, où elle sera responsable du classique « coup de soleil acridinique » par imprégnation des cellules histiocytaires du derme.

Une certaine quantité du médicament est, de plus, éliminée par voie digestive avec les fèces, et, par la bile, dans l'intestin.

Il existe d'autre part, avant l'élimination qui se fait pour la plus grande partie par le rein, une accumulation temporaire dans l'organisme. Pour Foy, Kondy et Peristeris, et pour la majorité des auteurs, cette accumulation se fait surtout dans le foie, la rate et le système réticulo-endothélial *in toto*. Les travaux de Oldham et ceux du Centre de recherches malariologiques de l'Armée montrent sur des animaux une absorption importante au niveau de ces organes. Ils montrent aussi que le cerveau est un des organes qui fixe le moins de quinacrine.

Après cette accumulation temporaire, une grande partie est assimilée, transformée et tardivement éliminée dans les urines. La période d'élimination, après la dernière prise, est très longue à condition que les doses soient assez importantes, les petites doses isolées étant éliminées plus rapidement. Cette période a été de trente-deux jours dans les expériences de Neumann et Ledoux, de trente-six jours pour Field, Niven et Hodgkin; Kehar trouve encore des traces soixante-dix-neuf jours après la dernière prise.

A petites doses prophylactiques fréquentes, 0 g. 40 par semaine, Field et ses collaborateurs ont également montré qu'il y a accumulation.

Il semble donc qu'il existe un potentiel d'excrétion. Ce potentiel d'excrétion serait fonction de la quantité de médicament absorbée, du poids du sujet, du temps pendant lequel

la médication est prise. Au-dessus d'une certaine dose limite, l'Atébrine serait éliminée plus lentement après accumulation dans l'organisme.

Ainsi s'explique l'action plus durable de l'Atébrine, mais aussi le moment d'apparition des signes d'intolérance — en particulier des troubles mentaux — qui éclosent lorsque la concentration est maxima dans l'organisme, c'est-à-dire à la fin du traitement, ou quelques jours après.

Un autre facteur joue un rôle dans le catabolisme de la quinacrine. Kehar, étudiant son élimination chez des sujets ayant pris leur repas moins de deux heures avant la prise du médicament et chez des sujets à jeun, constate que la dose prise à jeun apparaissait plus tôt dans l'urine, et que la quantité excrétée pendant les vingt-quatre heures était plus grande.

Green s'aperçut, d'autre part, que les mangeurs de viande sont moins tolérants que les végétariens, les aliments riches en cellulose absorbant le médicament et le rendant moins efficace mais aussi moins toxique. Sicault, au Maroc, fit les mêmes constatations sur des malades indigènes recevant une nourriture carnée à l'hôpital, alors que leur régime habituel est riche en aliments hydrocarbonés. Depuis ces observations, on conseille la prise des comprimés pendant le repas et un régime de préférence riche en aliments hydrocarbonés.

V. — *Toxicité.*

La quinacrine peut, en effet, déterminer des troubles divers. Sa toxicité est cependant très faible, et on connaît des cas d'absorption massive sans aucun incident. Barbosa, en Espagne, a donné à plusieurs malades, adultes et enfants, des doses dix fois supérieures à la dose normale et ne provoque que des intoxications peu graves. Foy et ses collaborateurs donnent 10 comprimés dans un cas et 15 dans l'autre : dans le premier cas, le malade a des nausées; dans le second, des vomissements.

Les incidents les plus fréquents sont d'ailleurs d'ordre digestif, en particulier chez les enfants. Le plus souvent, il s'agit de vomissements, gastralgies et parfois diarrhée. Après le tube digestif, c'est surtout la peau qui est touchée par l'accumulation dans le derme du médicament. Presque tous les sujets traités deviennent jaunes. Plus graves, mais exceptionnels, sont les cas d'éruption rappelant le lichen plan. Agress signale un cas de mort par dermatite exfoliatrice et hépatite post-atébrinique.

Enfin, la quinacrine peut provoquer des troubles psychiques. C'est leur étude que nous allons maintenant entreprendre.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

C'est Hecht qui, étudiant en 1933 la pharmacologie de l'Atébrine, s'aperçut le premier de ses propriétés neurotropes. On sait, depuis ses travaux, que les animaux soumis à des injections d'Atébrine à doses massives présentent, avant la mort, une atteinte du système nerveux central caractérisée par une grande excitation, de la dyspnée et des convulsions toniques et cloniques. La recherche de l'Atébrine dans le liquide céphalo-rachidien a toujours été négative. Il retrouve cependant dans le cerveau des animaux sacrifiés des quantités considérables du produit. A des doses plus faibles et par la voie digestive, le même auteur signale seulement une agitation de quelques jours avec marche sans but.

Ce sont des symptômes du même ordre qui sont rapportés dans les premières observations cliniques chez l'homme. En 1933, Chorine signale un cas de convulsions épileptiformes chez un paralytique général soumis à l'Atébrine.

Mais lors de la grande épidémie palustre de Ceylan en 1934-1935, l'Atébrine est employée sur une large échelle. Udalagama observe ainsi que les troubles mentaux consécutifs à l'administration d'Atébrine par voie buccale apparaissent habituellement à la fin de l'absorption de la série ordinaire de 15 comprimés, c'est-à-dire quand le malade a absorbé 1 g. 20 à 1 g. 50 de produit. L'espoir de réduire les accidents par l'emploi de la voie parentérale, qui permet d'utiliser des doses moindres (0 g. 60 au lieu de 1 g. 50), fit que l'on remplaça le chlorhydrate d'Atébrine en comprimés, par le musonate d'Atébrine en injections intramusculaires.

Cet espoir fut vite déçu, puisque le même auteur eut 7 cas de troubles mentaux sur un ensemble de 644 malades traités. Briercliffe, dans son rapport sur la même épidémie, cite 15 cas et abandonne le musonate. Hay, Sparr et Ludovici, sur 3.500 traitements, ont un pourcentage de 0,5 % de troubles psychiques.

En Malaisie, à la même époque, Kingsbury observe 17 cas; Green, en 1934, signale 2 cas d'excitation cérébrale passagère sur 127 malades traités par 0 g. 30 d'Atébrine par jour pendant sept jours. Field et Niven, sur 176 malades traités par injections de musonate, ont deux cas d'accès épileptiformes, et comparent le musonate au chlorhydrate d'Atébrine, qui semble moins toxique. A la suite de ces accidents, le musonate est abandonné.

De nouveaux cas sont pourtant signalés avec l'Atébrine *per os*. En 1936, Fabry, Moreau et Mlle Lataste publient, en Indochine, la première observation française : leur malade a pris 1 g. 90 de quinacrine en une fois, dans un but de suicide, et a développé un syndrome d'excitation psycho-motrice qui dure trois jours.

En 1937, le IV[e] Rapport général de la Commission du paludisme consacre un long chapitre à la toxicité de l'Atébrine sur les centres nerveux, mais rapporte la fréquence des troubles psychiques au fait « qu'il s'agissait le plus souvent de doses élevées et prolongées, et surtout de l'emploi successif d'injections de musonate d'Atébrine et d'Atébrine par voie digestive ». Quant aux doses prophylactiques prolongées et même thérapeutiques, elles ne semblent pas donner d'inconvénients appréciables; les signes toxiques sont peu fréquents et sans gravité. Cependant, la question des psychoses atébriniques rebondit au cours de la guerre 1939-1945. Sans ce médicament, les campagnes du Pacifique et de Birmanie auraient été impossibles dans ces pays de haute endémie palustre. L'Atabrin américaine ou mepacrine anglaise fut le médicament prophylactique des troupes alliées en Extrême-Orient. De plus, la plupart des cas de paludisme furent trai-

tés par ce produit, la production de quinine étant au début de la campagne aux mains des Japonais. Ces derniers, dans leur propagande lancée au-dessus des lignes, allèrent jusqu'à dénigrer l'Atabrin, proclamant qu'elle rendait fou ou impuissant. Les publications anglaises et américaines datant de cette époque sont nombreuses et portent sur de grandes collectivités. Bisphan, en 1941, a ainsi étudié les réactions toxiques de l'Atébrine chez près de 50.000 sujets. Il note que les troubles sont passagers, mais souligne surtout que les observations de psychoses atébriniques authentiques sont extrêmement rares.

Gaskill et Fitz-Hugh rapportent 35 cas sur 7.604 malades traités; Findlay, 2 cas sur 11.584 paludéens, tandis que Perk, dans le Moyen-Orient, signale 23 psychoses atébriniques. Quant à Lidz et Kahn, ils ont 35 accidents psychiques pour 30.000 sujets soumis à la mepacrine.

Les travaux expérimentaux se sont alors multipliés aux Etats-Unis depuis la guerre. Hoobler étudie les réactions psychiques de sujets normaux après ingestion de doses élevées de quinacrine, tandis qu'Engel et ses collaborateurs s'attachent plutôt à l'étude électro-encéphalographique de ces troubles.

L'Extrême-Orient et les observateurs anglo-saxons ne gardèrent cependant pas l'exclusivité dans les publications de psychoses atébriniques.

Dans le bassin méditerranéen, les Grecs et les Italiens s'intéressent aux effets de la quinacrine chez les enfants. Choremis et Spiliopoulos, Traina, Piana, signalent des phénomènes paralytiques avec possibilité de troubles psychiques passagers. En Turquie, Mazar (O. U.) rapporte que les doses quotidiennes de 0 g. 30 d'Atébrine pendant sept jours peuvent déterminer des psychoses de type maniaque ou confusionnel et très rarement de schizophrénie. Le pronostic est toujours favorable. En Espagne enfin, Guija Morales a consacré, en 1946, une importante monographie à l'étude des psychoses

atébriniques. Avec Ayala et Bravo, il met en relief le caractère bénin de ces accidents.

Quant aux travaux français, ils sont peu nombreux.

C'est surtout d'Afrique du Nord, où la quinacrine a également remplacé la quinine pendant la guerre, que nous viennent les premières observations.

Olivier cite un cas d'ivresse quinacrinique après injection intraveineuse.

Kammerer, dans sa thèse d'Alger en 1942 sur les psychoses paludéennes, écrit un important chapitre sur ces accidents psychiques.

A Alger également, Mlle Colette et Porot donnent 9 observations relevées de l'automne 1946 à l'automne 1947.

Quelques cas ont cependant été décelés dans la Métropole, surtout dans nos ports coloniaux. C'est ainsi qu'en 1948 Alliez, Payan et Caïn publient 2 observations, et dernièrement Roger, Alliez et Vigouroux voient un épisode confusionnel aigu postquinacrinique.

Il semble, par contre, que les seules observations connues de troubles mentaux à la suite du traitement de la lambliase par la quinacrine soient celles de Revol et Kolopp, de Lyon, et les 10 cas recueillis par Gaehlinger, de Châtel-Guyon, dont le premier remonte à 1937.

Bien que ces accidents soient graves, les psychoses atébriniques ont été identifiées dès que la médication a été mise en œuvre. On est pourtant frappé par l'abondance des travaux anglo-saxons qui s'opposent aux quelques rares publications françaises venant des colonies aussi bien que de la Métropole.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE

I. — *Fréquence.*

Il suffit de se pencher sur l'article de Findlay sur *La toxicité de la mepacrine chez l'homme* pour se rendre compte de la rareté des psychoses atébriniques. Il nous a paru intéressant de rapporter le tableau suivant, publié par l'auteur, car il constitue une statistique des plus complètes, du moins en ce qui concerne les travaux anglo-saxons.

Nombre de sujets traités.	Nombre de troubles psychiques.	p. 1.000.	Noms des auteurs.	Date.
30.000	35	1,16	Lidz et Kahn.	1946
20.000	2	0,1	Nieto Caïcedo et Guerrero.	1946
11.384	3	0,25	Findlay.	1947
9.000	4	0,44	Hoops et Barrowman.	1938
7.604	35	4,6	Gaskill et Fitz Hugh.	1945
4.876	19	3,9	Sheppeck et Wexberg.	1946
1.628	6	3,6	Field.	1938
1.207	1	1	Hoops.	1935
750	2	2,66	Green.	1934
644 +	7	10,8	Udalagama.	1938
500	0	0	Field.	1938
422	1	2,3	Bispham.	1944
430 +	4	8,8	Wollmer et Liebig.	1944
300 *	5	16,6	Read.	1938
203 +	2	9,8	Field.	1938
Total 89.168	126			

+ Mepacrine soluble et mepacrine *per os* associées.
* Syphilis nerveuse traitée par malariathérapie.

Donc, pour 89.168 paludéens traités par l'Atébrine, on relève 126 cas de troubles psychiques d'origine médicamenteuse; soit un pourcentage moyen de 1,4 ‰. Devant de tels chiffres, on s'est demandé si l'Atébrine était vraiment la seule cause des psychoses qui succèdent à son absorption. On s'est demandé aussi quelles étaient donc les conditions, si rarement remplies, nécessaires à l'éclosion de ces troubles. Du même coup, et dès les premiers travaux, la légitimité des psychoses atébriniques a été longuement contestée.

II. — *L'Atébrine est l'agent causal.*

L'Atébrine suffit-elle à elle seule à produire la psychose ou faut-il une infection surajoutée et concomitante telle que le paludisme ?

Ou encore doit-on ranger ces troubles mentaux dans le cadre des psychoses endogènes ?

Le problème est d'importance, car il engage la thérapeutique elle-même.

Ce sont les questions posées par Sheppeck et Wexberg, Gaskill et Fitz Hugh; Kammerer, dans sa thèse sur les psychoses paludéennes, insiste sur le fait que les troubles mentaux apparaissent toujours en présence de deux éléments :

— l'hématozoaire;
— l'agent chimique mis en œuvre.

La psychose ne serait plus alors due à une action particulière de l'Atébrine, mais aux endotoxines libérées par la destruction du parasite. Ces endotoxines inondent l'organisme et les centres nerveux, et déclenchent les troubles mentaux. C'est l'hypothèse que proposent Kingsbury et Guija Moralès.

Tout dernièrement, Gaehlinger, à l'occasion de 10 cas de psychoses atébriniques survenues à la suite du traitement des lambliases intestinales, pense que la destruction d'une grande quantité de parasites, libérant ainsi des endotoxines en abondance, pourrait expliquer ces troubles.

Certes, l'hypothèse d'une intoxication par les endotoxines est séduisante. Mais comment expliquer que ces accidents médicamenteux restent l'apanage de l'Atébrine, alors que la quinine et les autres antipaludéens de synthèse détruisent aussi bien l'hématozoaire. De plus, cette théorie ne paraît pas valable, car les cas de psychoses atébriniques observés en dehors de toute infection parasitaire sont bien connus. L'Atébrine a été parfois absorbée dans un but de suicide : telles sont les observations publiées par Burnham et Bussow, dans lesquelles les sujets ont pris 9 grammes d'Atébrine, par Markson et Dawson où l'absorption a été de 25 grammes. Ici, il n'y avait aucun antécédent d'infection parasitaire, et la libération d'endotoxines ne joue plus. Les auteurs français ont également publié des tentatives de suicide avec des doses moins imposantes. Le malade de Fabry et ses collaborateurs n'a pris que 1 g. 90 de quinacrine, et celle de Decrop n'a avalé que 8 comprimés à jeun, soit 0 g. 80.

Ici donc la quinacrine ne peut agir que par ses propriétés neurotropes, comme l'a montré Hecht. Les travaux américains viennent encore à l'appui de ces conclusions : Hoobler soumet des volontaires non paludéens à des doses élevées de quinacrine et obtient des troubles psychiques; Lidz et Khan emploient la même méthode et s'aperçoivent d'une baisse de l'âge mental, provoqué par des doses voisines des doses thérapeutiques; Engel, enfin, a décelé, chez des sujets normaux, des variations de l'électro-encéphalogramme consécutives à la prise du produit.

Tous ces faits cliniques et expérimentaux viennent affirmer l'existence de troubles psychiques propres à la quinacrine, et indépendants de toute autre affection concomitante. Il faut cependant faire une large place dans la genèse de ces accidents aux circonstances favorisantes.

III. — *Les facteurs prédisposants.*

Ces conditions favorisantes, les auteurs les ont recherchées :

— dans les modalités d'emploi du médicament lui-même;

— dans l'organisme récepteur, et si la race, le sexe et l'âge nous apparaissent d'un intérêt secondaire, une notion va dominer ici, comme toujours en pathologie, c'est la notion de terrain.

A. — Les modalités d'emploi de l'Atébrine.

L'effet toxique du médicament varie suivant la forme sous laquelle il est administré :

— la voie d'injection ou d'ingestion;

— les doses prescrites.

Nous avons déjà vu ce qu'il faut penser du musonate d'Atébrine. Quant au chlorhydrate, il est introduit dans l'organisme par diverses voies.

1° *La voie d'introduction.* — La voie intraveineuse est la moins courante; elle a cependant été employée par Olivier, qui publie une observation d'ivresse quinacrinique survenue une demi-heure après l'injection de 0 g. 30. Gamal El-Din Nour El-Din signale un cas semblable avec hallucinations et délire.

Les auteurs anglo-saxons se méfient de cette voie, et Sheppeck et Wexberg ne l'autorisent qu'en cas de nécessité. Par contre, Machella, Kimmelman et Lewis font des injections intraveineuses en goutte à goutte, et en diluant successivement 0 g. 40, puis 0 g. 60, puis 0 g. 80 d'Atébrine, dans 1.000 cm³ de sérum salé isotonique, ils n'observent pas de réactions fâcheuses. En portant la dose à 1 gramme avec la même technique, les auteurs obtiennent des troubles mentaux chez 2 des 25 malades ainsi traités.

La voie intramusculaire est plus classique. Il suffit de se rapporter au tableau de Findlay pour s'apercevoir de la plus grande fréquence des troubles psychiques dans les séries de Wolmer et Liebig, Udalagama et Field, où la mepacrine soluble est injectée par voie intramusculaire. Guija Moralès provoque une psychose par une injection intramusculaire de 0 g. 30 par jour pendant trois jours, alors que *per os*, avec des doses plus fortes de 0 g. 50 à 0 g. 80 par jour, pendant une semaine, les malades n'éprouvent aucun trouble. Il semble bien par conséquent que la voie parentérale est plus favorable à l'éclosion des psychoses atébriniques que la voie digestive.

2° *Les doses.* — Mais à côté de cette question, celle de la dose toxique est toujours très discutée.

Si l'on examine les observations publiées, on s'aperçoit que l'Atébrine est susceptible de provoquer des troubles psychiques à des doses très variables. Il semble donc qu'il n'y ait pas de rapport constant entre les doses d'Atébrine et la susceptibilité des malades à présenter de tels accidents. Shiers rapporte un cas d'excitation cérébrale après de très petites doses : 0 g. 10 par jour pendant quelques jours. D'après Findlay, on a vu des troubles psychiques après 0 g. 50 d'Atébrine. Un malade de Mlle Colette et Porot prend 6 comprimés à 0 g. 10 en trois jours, à raison de 2 par jour; une semaine après, il présente un état hypomaniaque; trois semaines plus tard, la même cure fait reparaître des troubles plus sévères. Dans tous ces cas d'ailleurs, on se rend compte en analysant les observations que le sujet présente une sorte de sensibilisation au médicament, chaque nouvelle prise déterminant des troubles mentaux.

Aux doses classiques de 0 g. 30 par jour pendant cinq jours, les troubles psychiques ne sont pas l'exception, comme en témoignent les publications de Mergener, Kang et Jarvis, Berry (2 cas), Revol et Kolopp, et Porot.

Cependant, si l'on se place au point de vue statistique, la

fréquence de ces accidents augmente avec les doses prescrites. Lidz et Kahn ont donné à des volontaires non paludéens des doses élevées d'Atébrine. Ils constatent que les psychoses, rares après l'absorption de 2 g. 10 à 2 g. 80 d'Atébrine en injection, deviennent plus fréquentes pour des doses quotidiennes de 1 g. 40, et pour des doses de 3 g. 80 à 4 g. 80 en sept jours. La dose de 2 g. 80 en sept jours est également pour Sheppeck et Wexberg et pour Whitman et ses collaborateurs la dose à ne pas dépasser.

3° *La durée du traitement.* — La fréquence des psychoses atébriniques est également fonction du temps pendant lequel le produit est administré. C'est pourquoi des désordres mentaux ont été signalés au cours de traitements prophylactiques. L'étude de l'élimination de l'Atébrine nous a montré que l'Atébrine s'accumule dans l'organisme lorsqu'elle est donnée à petites doses longtemps répétées. Ainsi, Perk, Findlay, Overbeek et de nombreux auteurs citent des cas de troubles mentaux dans ces conditions. Le plus souvent, le traitement a été trop prolongé : dix-neuf mois dans le cas de Dawson et Markson, neuf mois dans celui de Perk; ou bien les doses ont été trop élevées : 2 comprimés par jour pendant quinze jours chez le malade de Roger, Alliez et Vigouroux. Ici encore, cependant, il faut faire une place importante à la tolérance du sujet. Un malade de Field et Niven n'a pris que 0 g. 20 deux fois par semaine pendant deux mois, alors que Boshes, sur plusieurs dizaines de milliers de soldats ainsi protégés contre le paludisme, ne signale aucun signe d'intoxication.

4° *Les médicaments associés.* — Enfin, tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que les associations médicamenteuses augmentent l'action toxique de l'Atébrine. En particulier, la plasmoquine semble associer ses effets à ceux de l'Atébrine, surtout lorsque son absorption suit immédiatement une cure quinacrinique. A ce moment, en effet, la quantité d'Atébrine accumulée dans l'organisme est maximum. L'association Atébrine-plasmoquine semble, d'autre part, plus toxique que l'association Atébrine-quinine.

L'Atébrine est donc plus toxique en général :

— lorsque la dose est élevée;
— lorsque la durée du traitement se prolonge;
— lorsqu'elle est associée aux médicaments antipaludestres du groupe plasmoquine.

La voie parentérale semble, d'autre part, plus facilement génératrice de troubles psychiques.

B. — L'organisme récepteur.

La variabilité et l'imprévisibilité de ces troubles est surtout sous la dépendance de l'organisme soumis aux effets pharmacodynamiques du médicament.

1° *La race.* — Les premiers auteurs, avant 1939, ont été frappés par la sensibilité particulière des races orientales à l'Atébrine. Peut-être faut-il rapporter ce fait, comme l'ont fait Green et Sicault, à une alimentation carnée plus abondante dans les hôpitaux indigènes et chez des sujets surtout habitués à des régimes riches en hydrates de carbone.

En tout cas, les travaux récents ont bien montré que la question de race n'intervient pas dans la genèse de ces psychoses.

2° *Le sexe.* — Il en est de même pour le sexe. Si la plupart des publications concernent des hommes, il semble que les cas de psychoses atébriniques observés chez la femme revêtent une allure plus aiguë. La malade de Macdonald fit une fugue et se noya après une cure de 1 g. 80 de mepacrine.

Triantafillopoulo rapporte un cas de délire extrêmement violent chez une jeune femme enceinte; 7 des malades de sexe féminin de Porot sur les 9 cas rapportés firent des psychoses durant de un à six mois, alors que la durée des troubles ne dépasse pas en général quinze jours à 3 semaines.

Par contre, Maegraith a consacré un article à l'étude des effets cliniques de la mepacrine chez la femme, mais il ne tire de son expérimentation aucune conclusion bien nette. La menstruation n'a pas été nettement perturbée.

Il semble que la femme enceinte soit plus sensible à l'Atébrine. Ceci serait seulement en rapport avec un état d'hypo-résistance assez fréquent dans ces conditions..

3° *L'âge.* — L'âge, par contre, semble un facteur prédisposant important. Les auteurs méditerranéens ont insisté sur la fragilité des enfants à l'Atébrine. Aux Indes, Dé, sur 50 enfants de 6 mois à 6 ans, observe 5 cas de convulsions et 1 cas d'agitation avec vomissements, après 2 injections de 0 g. 10 d'Atébrine dans 3 cm^3 d'eau distillée. Ce n'est pourtant pas à cet âge que le pourcentage des accidents atébriniques est le plus élevé. Il résulte des travaux de Guija Moralés que le plus grand nombre de cas s'observe chez des sujets jeunes de 9 à 23 ans, alors que les malades âgés de plus de 24 ans ne représentent que 35 % des cas environ. C'est aussi l'opinion de Mlle Colette et de Porot, ces accidents frappant surtout les sujets jeunes, entre 17 et 36 ans.

4° *Le terrain.* — Bien secondaires cependant apparaissent ses conditions de race, de sexe et d'âge à côté du terrain proprement dit.

L'efficience de l'Atébrine sur le système nerveux central sera, en effet, bien inégale chez des individus choisis dans une même catégorie, et soumis aux mêmes modalités de traitement. C'est qu'avec chaque individu apparaît un terrain différent qui a sa personnalité et sa sensibilité propres. Nous distinguerons ici deux éléments qui favorisent la toxicité de l'Atébrine sur les centres nerveux.

a) Tout d'abord, un *élément organique*, dont va dépendre l'accumulation de l'Atébrine par défaut d'élimination.

Nous avons vu le rôle prépondérant du foie dans le métabolisme de l'Atébrine dans l'organisme. Comment alors s'étonner qu'un alcoolique au foie déficient, déjà sujet aux petits troubles psychiques de l'insuffisance hépatique, et peut-être candidat au delirium tremens, soit prédisposé aux psychoses atébriniques. Aussi tous les auteurs sont-ils bien d'accord pour affirmer que l'alcoolisme est un facteur favorisant de ces intoxications médicamenteuses.

L'intégrité des autres fonctions d'élimination n'est pas moins indispensable, et Perk relève dans les antécédents de ces malades une hépatite infectieuse, de la constipation et une insuffisance rénale.

Il en est de même de l'état général du malade. Ce sont les conclusions de Traina, qui étudie les effets secondaires de l'Atébrine chez l'enfant normal et chez l'enfant malade.

Mlle Colette et Porot notent chez leur premier malade surmenage et sous-alimentation. Le sujet de Revol et Kolopp est un tuberculeux, et l'on sait l'importance de cette affection dans la genèse des maladies mentales.

C'est dire aussi que les auteurs américains étaient, pendant la dernière guerre, dans les meilleures conditions pour étudier les psychoses quinacriniques. L'épuisement physique, la dépression morale, le climat pénible et la guerre avec tout ce qu'elle comporte de misères ont fait que le plus grand nombre d'observations nous viennent de ces pays à cette époque.

b) *L'élément psychique.* — A côté de cet élément organique, le terrain psychique n'a pas moins d'importance dans l'éclosion de ces troubles mentaux, et nous pouvons déjà en souligner le rôle primordial. Ce terrain psychique est tributaire de trois facteurs :

α. l'hérédité, qui le détermine avant tout, à la naissance tout au moins;

β. la constitution psychopathique, c'est-à-dire un déséquilibre psychique, une infirmité plus ou moins latente, qui n'a pas les caractères propres d'une psychopathie déterminée, mais qui en a toute la potentialité;

γ. l'accident psychique récent d'origine endogène ou plus souvent exogène, qui peut se surajouter aux deux premiers, ou rester isolé.

α. *L'hérédité.* — Tous les auteurs qui ont eu à constater des psychoses atébriniques ont recherché les antécédents de leurs malades.

Dans les antécédents familiaux, on retrouve souvent l'alcoolisme (Porot, Alliez), l'hérédo-syphilis, l'épilepsie (Udalagama), des anomalies psychiques chez les ascendants (Perk, Guija Moralés), l'opiomanie (Raybaud).

β. La constitution psychopathique. — Tous les auteurs insistent sur sa fréquence. Mlle Colette et Porot citent ainsi, sur 9 observations de psychoses atébriniques, 5 malades qui avaient présenté des antécédents nets et disparus depuis longtemps. Ils trouvent ainsi des antécédents d'accès mélancoliques, des états confusionnels brefs ou longs, un syndrome hébéphrénique, une anorexie mentale. Ces accidents étaient apparus entre 2 et 20 ans.

Sheppeck et Wexberg insistent, eux aussi, sur cette prédisposition psychopathique. Un malade de Berry était hypochondriaque. Chez 3 malades de Perk, les antécédents étaient également nets et le troisième fit, quatorze mois après l'administration de la mepacrine, un accès de manie aiguë. Deux malades de Kingsbury, 4 sur les 9 cas publiés par Allen, montrent également un terrain prédisposé. Quant au malade de Roger, Alliez et Vigouroux, il présenta, après un intervalle libre, des signes de la série paranoïaque.

Donc, dans tous ces cas, le facteur constitutionnel existe. Il reste virtuel sans manifestations franches au moment de la cure quinacrinique, mais l'éclosion de la psychose se déclenche facilement sur ce terrain déjà fragile.

Certains travaux pourtant tendent à limiter l'importance des constitutions en tant que facteur prédisposant. Guija Moralés a effectué une expérimentation sur 25 psychopathes. Il les traite par une dose quotidienne de 5 à 8 comprimés d'Atébrine pendant une semaine et n'enregistre aucun cas de troubles mentaux.

Gowindaswamy soumet également 24 sujets dont 2 schizophrènes, 6 maniaques mélancoliques et 6 délirants à des injections quotidiennes de 0 g. 10 d'Atébrine jusqu'à l'apparition de symptômes inhabituels. Il constate que, dans l'en-

semble, les schizophrènes tolèrent des doses supérieures à celles tolérées par les autres malades. On a observé chez eux une diminution des signes catatoniques et négativistes et une amélioration des relations avec le monde extérieur, mais ces phénomènes restent passagers. Par contre, la désorientation intellectuelle et la tendance à la vie dans l'irréel ont été exagérées, comme cela se voit d'ailleurs avec n'importe quelle médication ou après une maladie intercurrente chez de pareils malades.

Les maniaques mélancoliques ressentent des paresthésies des extrémités et leurs perceptions visuelles et auditives sont intensifiées. Chez les délirants, on note une très légère amélioration de l'état mental.

Devant ces travaux, une question se pose : le sujet réagit-il selon sa constitution propre ou la réaction psychique est-elle propre seulement à l'Atébrine ? Les observations de Gowindaswamy aussi bien que celles de Perk semblent favorables à la deuxième hypothèse. L'état constitutionnel n'oriente donc pas la psychose et ne semble pas devoir jouer un rôle important dans le déterminisme de la réaction psychique.

γ. *Les antécédents récents.* — Sans aller, comme Tatarenko, jusqu'à dire que la prédisposition à l'éclosion des troubles mentaux dus à la quinacrine ne doit pas être recherchée dans les tendances constitutionnelles du malade, il nous semble que l'importance d'antécédents récents est autrement grande. Dans ces antécédents récents, nous classerons des accidents psychiques datant des quelques jours ou des quelques semaines qui précèdent la cure atébrinique.

Dans ces causes prédisposantes, nous trouverons des désordres mentaux qui ne sont qu'un épisode évolutif dans une maladie mentale. Ainsi Mlle Colette et Porot citent 3 cas d'antécédents récents et anciens chez ses malades. Mais dans 2 cas l'antécédent psychique est récent et isolé : dans l'un, la malade présentait des tics et un état de nervosité croissant; dans l'autre, un état dépressif léger.

L'importance de ces accidents récents est particulièrement nette pour les paralytiques généraux soumis à la malariathérapie, puis traités par l'Atébrine. La statistique de Read (qui figure dans le tableau de Findlay) montre dans ce cas un pourcentage de 16,6 ‰ nettement supérieur à la proportion moyenne de 1,4 ‰. Ces circonstances particulières n'en conseillent pas moins une certaine prudence dans l'administration d'Atébrine aux paralytiques généraux.

Les auteurs américains signalent également le rôle préparant des chocs émotionnels. Perk le retrouve dans 7 cas. Dans 3 autres, il relève un récent combat. Mais le plus souvent c'est le paludisme lui-même qui vient ajouter son effet toxique au niveau des centres nerveux à l'action de l'Atébrine. Ce paludisme peut, lui aussi, provoquer des psychoses. Ces psychoses peuvent être, soit aggravées, soit réveillées par l'Atébrine. L'accident psychique palustre se présente alors comme l'antécédent récent qui fragilise le malade à l'action toxique du médicament. Il en est exactement de même pour la lambliase, et Goehlinger, qui intitule son article *La lamblia parasite de la pratique et de l'anxiété*, souligne ce point. « La fatigue peut être intense, écrit-il, pratiquement toujours associée à l'anxiété parfois telle qu'elle peut aboutir à l'agoraphobie, à la peur de monter un escalier, à l'appréhension des actes les plus simples. Chez d'autres, on trouve des sensations vertigineuses, de l'insomnie et des cauchemars, une sensation d'angoisse demi-permanente avec palpitations et tremblement, bourdonnements d'oreille, impossibilité de fixer l'attention, déficits de mémoire, fatigue intellectuelle et diminution de la libido. » Quel terrain serait plus favorable à l'éclosion de troubles mentaux ?

Donc, les manifestations neuropsychiques du paludisme ou de la lambliase préparent le terrain exactement au même titre que l'accident psychique ou que l'émotion. Son action est même plus efficace, car elles ne sont pas séparées de l'intoxication atébrinique par un long intervalle libre, comme cela se produit chez les psychopathes constitutionnels.

IV. — *L'idiosyncrasie.*

Il existe enfin quelques sujets chez lesquels l'état général est bon, qui ne présentent aucun antécédent pathologique. Chez ceux-là, la crainte d'une réaction psychique à l'Atébrine semble devoir être facilement écartée. Et pourtant ici encore, et sans aucune possibilité de prévision, l'Atébrine viendra perturber le psychisme. C'est un de ces cas que rapportent Kang et Jarvis, chez un jeune homme tout à fait normal, sans aucun antécédent personnel ou familial, qui développa des signes maniaques deux jours après un traitement de cinq jours (soit 1 g. 50) par l'Atébrine. De nombreuses observations, déjà citées, montrent que chez quelques individus, les troubles psychiques réapparaissent à chaque nouvelle prise du médicament et à des doses souvent inférieures aux doses classiques. Il faut admettre ici une sensibilité particulière du sujet au médicament, phénomène qui rentre dans le cadre général de l'idiosyncrasie.

Gaskill et Fitz Hugh sont même allés plus loin. Ils redonnent de l'Atébrine à 14 sujets ayant présenté des troubles psychiques à leur première absorption d'Atébrine. Un seul malade présente, peu de temps après cette seconde cure, une légère excitation psychomotrice qui dure vingt-quatre heures. Ils parlent alors d'une prémunition temporaire vis-à-vis du produit qui s'installerait après la première prise et durerait un certain temps.

Il résulte donc de cette étude étiologique que l'Atébrine est l'agent causal des psychoses qui suivent son absorption.

Les facteurs favorisants sont multiples; ce sont :

— la déficience des fonctions d'élimination;

— la prédisposition psychopathique constitutionnelle, et, plus encore, des antécédents psychiques récents;

— dans les cas où on ne relève aucun antécédent, il faut admettre une idiosyncrasie particulière du sujet au médicament.

CHAPITRE IV

ETUDE CLINIQUE

C'est au décours de cures quinacriniques chez des paludéens qu'il nous a été donné d'observer les deux cas suivants :

Observation I.

M. T..., 40 ans, bosco sur le *Fort-de-Douaumont*, de la Compagnie des Chargeurs Réunis, a été hospitalisé, le 18 septembre 1948, à Abidjan. La température est à 40°9, et le diagnostic de paludisme est confirmé (*falciparum*). Il reçoit alors 4 injections intra-musculaires de quinine. Sa première nuit, pendant laquelle il fait un grand accès fébrile, est agitée : le malade a soif, il gesticule et fait tomber une carafe; l'infirmier arrive aussitôt; le malade très agité, puis dit la prière en latin et s'endort. Il ne se rappelle d'ailleurs pas cet épisode.

Le deuxième jour, il reçoit encore 4 injections de quinine. Suit un gonflement des pieds, et des douleurs à la marche. Dans la nuit, ce gonflement disparaît, tandis que la partie basse de la fesse reste douloureuse pendant un ou deux jours.

Le troisième jour, on institue un traitement par la quinacrine : 3 comprimés par jour pendant quinze jours, soit au total 1 g. 50. Les manifestations palustres disparaissent et le malade regagne son bord le 28 septembre.

Le matin du 29 septembre, soit quatre jours après la fin de la cure quinacrinique, le sujet commence à lire un livre et a l'impression qu'il n'en peut détacher les yeux. Il va cependant à table et y mange parmi ses camarades qui le persuadent qu'il est allé à terre la veille, ce qui est faux. Il finit cependant par le croire et mélange

cela avec le contenu de sa lecture du matin. Il se rend bien compte de cette confusion, et finalement il quitte la table en disant : « Je deviens fou. » Il parle aussitôt de se jeter à l'eau. Mais il garde toute son auto-critique, et attend qu'on le retienne. Ses camarades le calment et le font coucher. Il transpire beaucoup, mais reste apyrétique.

Bientôt il se sent mieux et récupère sa lucidité. Il reçoit du solucamphre, puis se met à parler abondamment politique et autres sujets.

Dans la nuit du 29 au 30, de 1 heure à 3 heures du matin, se développe une crise avec agitation et cris. Il gifle deux matelots en leur expliquant qu'il y est obligé, puis retrouve tout son calme. A 3 heures, il s'endort. Il se souvient parfaitement de cette crise et des gens qui l'ont gardé.

Le 30 septembre, il est à nouveau hospitalisé. La température est à 36°8, et le diagnostic porté est celui « d'accès d'agitation chez un paludéen traité à la quinacrine ». Ces troubles régressent rapidement, et il sort le 11 octobre. Il est rapatrié par le *Foucauld* et envoyé à la clinique des maladies exotiques de l'Hôpital Saint-André.

On ne retrouve, chez cet homme, aucune tare nerveuse ou psychique; il n'a pas d'antécédents d'alcoolisme.

Observation II.

M. M... (René), 52 ans, capitaine au long cours, est un homme intelligent, cultivé, pondéré et courtois. Porteur d'un bref dossier : « Rapatrié pour troubles mentaux. » C'est lui qui raconte son aventure.

En décembre 1947, il navigue sur la côte d'Afrique, à bord d'un cargo. Il a vingt-sept ans de navigation tropicale. Il ne prend jamais d'antipaludéens à titre prophylactique, et tous les deux ou trois ans il présente de petits accès fébriles. Cette fois, il revient des petits ports du Sud.

A Douala, le 26 décembre 1947, il a un petit accès fébrile, puis un second quelques jours après, puis deux consécutifs quinze jours

après. Anormalement fatigué et souffrant de troubles digestifs : inappétence, dyspepsie, diarrhée, il se fait alors hospitaliser à Abidjan pour la durée de son escale, afin de se reposer et se remettre pendant que son bateau est à quai.

Le paludisme étant confirmé (*Plasmodium vivax*), il reçoit chaque jour une injection intramusculaire de quinacrine et de la quinine par voie buccale.

Le troisième jour de ce traitement, il a dans la journée un accès d'hilarité; puis, pendant la nuit, il se lève très lucide, mais avec « l'intention, le besoin, l'envie » de se jeter par la fenêtre, « sachant bien qu'il ne le fera pas ». Il cherche l'infirmier, — car il a, et conservera un intense besoin de présence —, et ne le trouvant pas, il descend au rez-de-chaussée, afin de ne pas risquer de se précipiter. Il appelle, et ayant trouvé l'infirmier, il l'admoneste avec une violence qui n'est pas de son caractère. Il trouve le calme dans la main de l'infirmier, qui tient la sienne très longtemps.

Le lendemain, bromuré dans la journée, il est plus calme. Cependant il s'installe, de jour, sous sa moustiquaire; interrogé à ce sujet par le médecin, il répond à ce dernier qu'il s'y tient parce que la moustiquaire contribue à l'empêcher de se lever, pour le cas où il penserait à son obsession.

Le soir, il demande de changer de chambre . elle est, en effet, au premier étage, et toujours pour la même raison, se fait installer au rez-de-chaussée.

La nuit, l'idée lui vient de se suicider avec son rasoir. Cette idée l'obsède tant — alors qu'il sait qu'il n'en fera rien — qu'il confie ce rasoir à son compagnon de chambre.

Le sixième jour, dès la fin du traitement, ces troubles ont disparu.

Pendant qu'il a souffert de ces désordres, qui ont entraîné l'interdiction médicale de reprendre son commandement, il a par contre, à deux reprises, le quatrième et le cinquième jour, ce dernier pendant une heure, dicté toutes les questions nécessaires à son successeur sur le bateau, sans défaillance ni oubli.

Pourtant, le matin de ce cinquième jour, se promenant sous la véranda du premier étage avec deux officiers, il leur a demandé

de se placer entre eux pour n'avoir pas la possibilité de se jeter en bas.

Dès le sixième jour, il n'a plus eu de troubles. Il a été rapatrié d'urgence par avion et est arrivé le 24 janvier 1948 avec un dossier sévère d'affection mentale.

Son récit et son examen général et neuropsychiatrique où on ne relève rien qu'une teinte jaune des mains qui l'intriguait, ont rapidement permis de déterminer la cause des accidents dont il était après coup surpris, et à vrai dire, un peu inquiet. Mais il l'était beaucoup plus au point de vue administratif, parce qu'il a été difficile de faire admettre au Service médical central et aux directeurs de sa Compagnie le caractère épisodique et bien déterminé de ces troubles mentaux qui avaient entraîné l'inaptitude au commandement et le rapatriement d'urgence.

Ainsi, à la suite de traitements par la quinacrine à des doses convenables chez deux paludéens, on a assisté à des réactions psychiques absolument différentes.

Le premier malade a développé, quatre jours après la fin de son traitement, une crise délirante, sans température. Cette crise a évolué en deux temps : un petit état confusionnel qui aboutit à l'idée de suicide, suivi d'une crise d'agitation maniaque assez nette. La durée de ces troubles n'a pas excédé quatre à cinq jours.

Le deuxième malade a présenté, dès la troisième piqûre intramusculaire de quinacrine, un syndrome psychasthénique net avec obsessions phobiques. Les troubles ont duré trois jours.

Dans les deux cas cependant, il n'y a ni antécédents psychiques, ni antécédents alcooliques.

Les troubles se sont manifestés en dehors de toute température et après la disparition des signes palustres. Les deux malades étaient obsédés par l'idée du suicide, mais tous deux conservent entièrement leur auto-critique. De plus, ils ont fait preuve d'irritabilité et même d'agressivité.

Enfin, la guérison a été complète dans les deux cas.

Ces deux observations montrent bien que l'action de l'Atébrine sur les centres nerveux peut se traduire par des tableaux psychiques très différents. Pourtant un certain nombre de particularités cliniques restent constantes et semblent propres à ces accidents. Nous les soulignerons tout d'abord, et avant d'entreprendre l'étude des formes cliniques nous étudierons le début des psychoses atébriniques et l'allure générale que revêtent ces troubles.

I. — *Début.*

Le moment d'apparition des psychoses atébriniques est à peu près toujours le même. Les premiers signes se manifestent en général quelques jours après la fin du traitement. Il existe donc un intervalle libre entre la fin du traitement et l'éclosion des troubles mentaux.

Mais ceci est très variable, et l'écart peut être énorme d'un sujet à l'autre. Parfois même, le sujet n'a pas fini sa cure et les troubles éclatent. Tel le malade d'Olivier, qui, une demi-heure après l'injection intraveineuse de 0 g. 30 d'Atébrine, est pris de vertiges et d'excitation. Il en est de même dans notre observation I, où le début se situe dès la troisième injection intramusculaire.

On trouve l'explication de ces faits dans les travaux expérimentaux d'Engel; étudiant les variations de l'électro-encéphalogramme chez cinq sujets soumis à une absorption intensive de quinacrine, il s'aperçoit que les ondes corticales sont accélérées dès que la concentration de quinacrine dans le sérum dépasse 30 à 40 mg. par litre. Il obtient cette concentration au bout de trois jours en général. Cette variation dans les tracés, ainsi qu'une baisse de l'âge mental constatée par Lidz et Kahn à la suite de prise de quinacrine font partie de la phase préclinique des psychoses atébriniques. Lidz et Kahn donnent approximativement la même concentration limite avec leur méthode de test, donc par des moyens tout à fait différents de la technique d'Engel. Une certaine concentration de la quinacrine dans le sérum semble

donc nécessaire pour déclencher les troubles. Ceci explique la rapidité avec laquelle le malade d'Olivier et le nôtre entrent dans leur psychose. Dans ces cas, la concentration de la quinacrine dans le sérum s'élève plus rapidement que lorsque le médicament est pris par voie parentérale.

A l'opposé, Perk signale l'observation d'un malade chez lequel les troubles furent rapportés à une prise de mepacrine datant de trois mois auparavant. Ces faits sont exceptionnels, et Kingsbury donne comme limite extrême le douzième jours après la fin du traitement. Dans tous les cas, lorsqu'il s'agit de paludisme par exemple, l'éclosion des psychoses atébriniques n'a lieu qu'après la chute de la température et la disparition des schizontes du sang périphérique. Ceci est d'importance, car on peut ainsi éliminer, à priori du moins, l'étiologie d'une action propre de l'hématozoaire sur le fonctionnement cérébral, ou même écarter l'hypothèse d'un délire se développant au cours d'une pyrexie.

En moyenne, il semble que l'éclosion des premiers signes se situe le plus souvent du troisième jour du traitement au douzième jour après la fin de ce traitement. Quant au mode de début, on peut dire qu'il est insidieux si l'on tient compte des signes subcliniques décrits par Engel, et Lidz et Kahn. Ces signes restent cependant sans intérêt pour le praticien. Le plus souvent, la céphalée, l'insomnie, une irritabilité anormale, attireront l'attention. Mais chez de nombreux sujets, le tableau se complète si rapidement qu'on a l'impression d'un début véritablement explosif.

Cette période de début est donc surtout intéressante par la place qu'elle tient dans le temps par rapport à la date d'absorption du médicament. Il peut ainsi arriver, avec la rapidité et la facilité actuelle des moyens de transports et chez des coloniaux ou des marins de retour d'outre-mer, qui ont reçu là-bas des traitements prophylactiques ou curatifs de quinacrine, que les troubles n'apparaissent qu'à l'arrivée en France.

II. — *Allure clinique générale des psychoses atébriniques.*

L'intoxication atébrinique va perturber le psychisme à tous les étages; cette intoxication se fera sentir aussi bien dans l'activité psycho-motrice que sur le fonctionnement intellectuel ou dans le domaine affectif.

Ce qui frappe tout d'abord chez ces malades, c'est l'hyperactivité dont ils font preuve. Cette hyperactivité se traduit toujours par une insomnie constante, dont Guija Moralés relève la persistance plusieurs jours après la guérison des autres troubles.

Elle peut céder la place, au bout d'un certain temps, à une certaine torpeur ou à un sommeil profond annonçant soit la guérison, soit au contraire une aggravation. A cette insomnie va s'ajouter une véritable explosion d'excitation bruyante. Le malade parle ou chante sans arrêt. De plus, il est incapable de rester en place, il se promène, court et danse dans sa chambre. S'il est libre et si aucune surveillance ne pèse sur lui pour le retenir, il va partir, sachant plus ou moins où il va. Il est curieux de rappeler à ce propos les expériences de Hecht, qui détermine par la quinacrine une agitation avec marche sans but chez des lapins et des chats. La libido elle-même est augmentée, et elle va parfois s'exacerber jusqu'à supprimer tout sentiment de pudeur. Cette agitation ne fatigue d'ailleurs pas le sujet, et l'on serait presque tenté de conclure à une vertu stimulante de l'Atébrine. Cette stimulation se retrouve dans le fonctionnement intellectuel. L'hypermnésie est fréquente. La rapidité et la facilité d'idéation se traduisent par la logorrhée intarissable et des associations mentales multiples; le goût de la musique, de la peinture, de la poésie, va pousser ces sujets à écrire des vers ou des chansons, tout à fait cohérentes d'ailleurs, et riches d'une imagination déchaînée. Ainsi, tandis qu'un malade d'Ulagama entreprend de vanter les charmes de la vie, celui de Shiers écrit des poèmes et tire des plans pour la construction

de sa maison. Le malade de Revol et Kolopp passe une journée dans les musées de Lyon, puis part pour Blois, poussé par un désir subit et invincible de visiter cette ville. Parfois, la psychose va s'orienter vers un délire mégalomaniaque. Hoobler cite ainsi un officier qui, bien que reconnaissant qu'il est légèrement dans l'erreur, se persuade qu'il est à la tête d'un grand hôpital et prend ses dispositions devant ses nouvelles responsabilités imaginaires. Tout ceci s'accompagne d'une réaction optimiste avec euphorie, rires et sensation de bien-être. Ce tableau d'excitation maniaque est constant dans l'intoxication atébrinique.

Les choses peuvent en rester là. Mais souvent la psychose évolue vers une phase de confusion mentale. La mémoire est alors tombée, et l'amnésie portant sur des événements récents est fréquente. Le malade de Macdonald va ainsi à son bain, y subit une véritable absence et se retrouve assis dans sa salle à manger, nu et mouillé et sans le moindre souvenir. A cette amnésie s'ajoute la désorientation dans le temps et dans l'espace : Udalagama vit ainsi un enfant de 12 ans qui sous l'effet de la quinacrine, et à cent yards de sa maison, à midi et demi, resta jusqu'à 4 heures à tourner autour. Les fausses reconnaissances ne sont pas rares, et le même patient ne reconnaissait ni voisins, ni amis. Cet état est, parfois aussi, entretenu par des hallucinations auditives, visuelles et même cénesthésiques le plus souvent pénibles. Un des volontaires de Hoobler, hospitalisé en salle fermée, se voit ainsi torturé dans une prison nazie, tandis qu'un malade de Mlle Colette et Porot a l'impression de serpents qui le piquent. Quant à l'attention, elle est toujours diminuée, et ici les expériences de Lidz et Kahn viennent confirmer que l'absorption de quinacrine se traduit toujours par une baisse de l'âge mental décelée par la méthode des tests. Cette note confusionnelle est souvent aggravée par une perte totale du sens du réel; tel le boulanger de Paranjothy qui distribuait gratis des centaines de livres de pain autour de son échoppe, et payait vingt fois le prix de ses achats. Un degré de plus,

et la dissociation mentale est totale, le malade sombre dans l'incohérence, son langage devient incompréhensible.

D'autres fois, c'est un changement brutal de caractère qui ouvre la scène, et ces troubles de la personnalité ne sont pas moins symptomatiques. Un malade de Hoobler, toujours très élégant et même méticuleux, devint ainsi confus, laissant tout en désordre et sans souci de sa personne. Une Chinoise — dont l'histoire est rapportée par Paranjothy — ordinairement gaie, aimant s'amuser et rire, se mit soudain à philosopher avec le plus grand sérieux.

Malgré la fréquence de ces désordres confusionnels, la conservation entière de l'auto-critique est constante au cours de ces troubles, et il faut la souligner tout particulièrement. On pourrait presque dire qu'elle est le signe pathognomonique de cette intoxication. Aussi l'optimisme dont font preuve ces sujets pendant la phase maniaque du début fera-t-il place, dès qu'ils prendront conscience de leurs troubles, à un petit état dépressif.

L'auto-observation de Paranjothy met ainsi l'anxiété au premier plan : peur d'une inondation, puis d'un tremblement de terre, et enfin d'un assassinat, tandis qu'un malade de Perk ameute les passants dans la rue pour leur crier que la fin du monde est arrivée. Trop heureux si une obsession de suicide ne vient pas poursuivre ces sujets; mais là, cette même auto-critique va sauver le malade.

Seule la malade de Macdonald fit une fugue et se noya. Notre seconde observation est particulièrement suggestive à cet égard.

Enfin, Wollmer et Liebig ont souligné l'irritabilité de ces malades. Elle ira parfois jusqu'à l'agressivité, et certains de ces sujets se sont retrouvés au poste de police. Notre bosco a giflé deux matelots tandis que le capitaine a admonesté violemment son infirmier pour des motifs futiles.

Ainsi, la symptomatologie des psychoses atébriniques est dominée par les signes de la série confusionnelle et de la série maniaque. Perk, à l'appui de ses statistiques, distingue

trois types de réactions psychiques dans l'intoxication par l'Atébrine :

1° une réaction du type schizoïde;
2° une réaction du type maniaque;
3° des types de réaction confuso-maniaque qui semblent les plus fréquentes.

III. — *Les formes cliniques.*

On voit, par conséquent, que la symptomatologie des psychoses atébriniques est très riche. Les tableaux cliniques ne sont pas moins divers. Il faut distinguer dans ces troubles mentaux :

— Ce que Hoobler a appelé les petits signes mineurs de l'intoxication atébrinique;
— l'ivresse quinacrinique;
— les bouffées délirantes;
— les psychoses franches;
— enfin, nous consacrerons un paragraphe aux troubles neuro-psychiques dus à l'Atébrine.

1° *Les petits signes mineurs.* — Ils sont intéressants, car ils permettent quelquefois de prévoir la psychose et peut-être de l'éviter. Parmi eux, l'insomnie avec toujours tendance à l'onirisme, parfois les cauchemars, l'anxiété et l'irritabilité du malade peuvent traduire une petite intolérance au médicament ou le début de troubles mentaux.

2° *L'ivresse quinacrinique.* — Il est frappant de constater l'analogie qui existe au point de vue clinique entre l'ivresse quinacrinique et l'intoxication alcoolique. L'observation d'Olivier l'illustre particulièrement bien : un quart d'heure après une injection intraveineuse de quinacrine, la démarche devient ébrieuse. De plus, le sujet est dans un état de douce euphorie avec sensation du déjà vu. L'incident se termine par un sommeil profond.

Le même tableau est signalé avec le traitement classique

par les comprimés d'Atébrine : Un malade de Berry, alcoolique invétéré, est ainsi arrêté pour ivresse sur la voie publique. Très excité et loquace, il semblait dans un état d'ébriété avancée. En réalité, c'est l'Atébrine et non l'alcool qui est en cause ce jour-là. Ce sont encore des manifestations analogues qui sont rapportées dans l'observation de Fabry, Moreau et Mlle Lataste, sous le titre de *Syndrome d'excitation psychomotrice*, à tel point que ces auteurs recherchent chez leur malade des antécédents d'éthylisme chronique. Green est témoin d'accidents du même ordre qu'il décrit sous le nom d' « excitation cérébrale », et ses deux malades, après guérison, reconnaissent avoir eu une impression de griserie au cours de ces désordres. Shiers et Mergener ont noté de plus, dans ces cas, un tremblement des doigts semblable à celui des alcooliques.

Il y a mieux, et Gowindaswamy rapporte un cas de « delirium tremens postatébrinique ». Le malade criait qu'il voyait des serpents et des animaux fantastiques rampant sur le plancher. Il réagissait à ces hallucinations avec tant d'effroi et de violence qu'il fallut l'attacher. Son langage était lent et hésitant et ses pupilles étaient dilatées. Là encore, on nota un tremblement de la langue et des mains. Roger, Alliez et Vigouroux ont publié un cas du même genre avec hallucinations terrifiantes et anxiété extrême.

Ces syndromes d'ivresse atébrinique ne durent pas plus de deux jours et se terminent en général par un sommeil profond avec *restitutio ad integrum*. Ils semblent apparaître avec des doses assez élevées.

3° *Les bouffées délirantes.* — Elles se présentent avec des tableaux aussi pittoresques.

Les premiers cas de délires postatébriniques nous viennent des Indes : Shivapuri en a publié 3 cas chez une fillette de 13 ans et deux hommes de 14 et 35 ans. Ces sujets, qui n'étaient pas particulièrement religieux, développèrent cependant, tous les trois, un délire mystique, avec agitation très

violente, nécessitant l'emploi de la morphine. L'auteur se demande même pourquoi l'Atébrine provoque des psychoses à type religieux. En réalité, ces bouffées délirantes prennent les types les plus divers, et à côté des cas précédents. Triantafillopoulo, dans son article *Souvent femme varie*, rapporte le cas d'une jeune femme, enceinte de quatre mois, qui, après un traitement par la quinacrine, développa un délire érotique extrêmement violent. Elle reçut son médecin un couteau à la main, « déversant un flot d'injures et d'obscénités..., puis ce fut un délire érotique et enfin un déchaînement des sens que n'empêchait ni la présence de son père ni celle de sa belle-mère. »

Quant à l'excitation motrice, parfois si intense que Wolner et Liebig l'ont qualifiée de délire moteur, elle se traduit soit par une agitation nécessitant parfois la camisole de force, soit par des fugues.

Chez certains sujets au contraire, comme dans notre observation, la dépression va susciter un tableau différent. Ici, c'est une obsession qui poursuit constamment le malade.

L'élément dominant de ces bouffées délirantes est l'agressivité et la violence dont font toujours preuve ces malades. Dans presque tous les cas, il a fallu mettre en œuvre des moyens énergiques pour les calmer. Ces accidents ont, de plus, la particularité d'apparaître avant la fin du traitement ou très peu de temps après.

La durée de ces paroxysmes n'excède pas cinq à six jours, et la guérison est de règle, parfois dès l'arrêt de la quinacrine ou deux ou trois jours après.

4° *Les psychoses franches.* — Les cas de psychoses franches sont moins fréquents, et il nous a semblé, comme y ont insisté Ayala et Bravo, qu'il s'agit surtout, dans ces conditions, de troubles psychiques déclenchés par l'Atébrine sur des terrains particulièrement prédisposés. C'est également ce qui ressort des travaux de Mlle Colette et Porot. Ils observèrent parmi leurs 9 malades un état confuso-maniaque chez

une femme enceinte qui dura cinq semaines, une agitation maniaque évoluant pendant cinq mois avec intermittences, et une manie typique intense qui céda au bout de neuf jours après quelques électro-chocs. Chez la troisième malade seulement, il n'y avait pas d'antécédents.

A côté de ces troubles maniaques, ils relèvent un accès mélancolique avec syndrome de Cottard pendant trois mois chez un hypochondriaque. Le même syndrome est retrouvé chez un autre malade.

Mais la plupart des auteurs ont surtout insisté sur la possibilité de réactions schizophréniques après la prise d'Atébrine. Mlle Colette et Porot citent encore l'établissement d'un syndrome d'allure hébéphrénique, qui succède à un accès d'excitation maniaque. D'autres fois, c'est à la suite d'un délire d'interprétation que vont s'installer des troubles de la coordination de la pensée avec expression d'idées bizarres, et Gaskill et Fitz Hugh, sur leurs 35 patients, ont vu par deux fois l'établissement d'une schizophrénie. Enfin, les états confusionnels sont communs dans ces psychoses. Mergener et Turner les voient apparaître après une phase d'excitation et signalent la possibilité de leur passage à la chronicité.

L'action toxique de l'Atébrine a même été invoquée dans la genèse d'un délire aigu (Mlle Colette et Porot). Dans ce délire aigu, rien ne manquait, et à côté d'une profonde dissociation mentale, la température montait à 40°7 avec déshydratation intense. Aux Indes, Mukherjee a considéré comme une coïncidence l'apparition d'une démence aiguë très violente qui dura trois semaines et demie après un traitement par l'Atébrine.

La durée de ces troubles est variable; et tandis que pour les bouffées délirantes c'était une question de jours, le malade devra, dans ces psychoses franches, attendre parfois plusieurs mois la guérison. Cette guérison est ici aussi la règle, bien que l'état psychique antérieur puisse en rester aggravé.

Mais ce qui est surtout caractéristique dans l'établissement

de ces psychoses franches, c'est leur évolution. Elle reste toujours précédée d'un état hypomaniaque. A cette agitation va succéder progressivement la psychose elle-même, ou bien le sujet va sombrer dans un « délire somnolent », comme le dit Turner, d'où il ne sortira que pour entrer dans un état plus grave.

5° *Les manifestations neuro-psychiques.* — Tous les troubles mentaux succédant à l'atébrinothérapie peuvent s'accompagner de troubles nerveux. Ce sont ces accidents que Ayala et Bravo ont décrits sous le nom d' « encéphalites postatébriniques ». Decrop vit ainsi sa malade constituer un véritable coma une demi-heure après l'ingestion de 8 comprimés d'Atébrine à jeun. Les réflexes sont abolis. Ce coma est suivi d'un état d'excitation cérébrale qui céda en quarante-huit heures. Sarrouy et Battandier émettent l'hypothèse d'infections à neuro-virus favorisées par la quinacrine à la suite de 3 cas de polioencéphalite chez des enfants au décours de cures normales. Wollmer et Liebig notent une paralysie bulbaire postatébrinique avec paraplégie flasque.

C'est surtout chez les enfants que ces accidents sont signalés par Piana, qui observe des polynévrites chez 6 fillettes âgées de 19 mois à 8 ans. Il y avait des paralysies flasques, mais on ne trouvait ni paresthésies ni douleurs. Traina, Choremis et Spilliopoulos relatent 9 cas de phénomènes paralytiques chez des enfants de 1 à 11 ans.

Mais c'est surtout par des doses élevées ou chez les cachectiques que ces accidents paralytiques sont provoqués.

Il faut encore souligner la fréquence des convulsions chez l'enfant. Chez l'adulte, elles vont prendre le type épileptiforme, surtout avec le musonate d'Atébrine. Mlle Colette et Porot ont cependant vu un état de contracture avec mouvements choréiformes.

Toutes ces manifestations d'allure encéphalitique, malgré leur aspect parfois dramatique, régressent constamment et totalement.

Enfin, des décès ont été imputés à l'Atrébine. Mais il s'agissait d'injections inutiles de musonate d'Atébrine à des enfants. Briercliffe, Gill, à Ceylan, ont eu à déplorer des collapsus suivis de mort. Dans les cas où l'ingestion de comprimés a été suivie de mort, comme dans le cas de Fernando et Sandarasagana après 0 g. 60 d'Atébrine, la cause du décès reste toujours discutée. On peut dire que la dose mortelle de chlorhydrate d'Atébrine est pratiquement inconnue.

Ainsi, les troubles mentaux dus à l'Atébrine réalisent des tableaux cliniques extrêmement riches et pittoresques. Mais ils portent le caractère bien défini des psychoses exogènes d'origine toxique. Se présentant sous l'aspect d'un état confuso-maniaque, avec toujours une importante tendance à l'onirisme et aux hallucinations, tout le tableau garde un caractère diffus. Il semble y avoir là aussi une inhibition de l'écorce cérébrale avec excitation motrice plus ou moins incoordonnée.

De plus, il faut souligner leur bon pronostic et leur curabilité constante. Porter le diagnostic de tels accidents revient donc à affirmer une guérison complète.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

I. — *Diagnostic positif.*

En eux-mêmes, les désordres mentaux causés par l'Atébrine n'ont pas un caractère de spécificité suffisamment évident pour enlever d'emblée le diagnostic.

La connaissance d'une cure quinacrinique et la notion d'un intervalle libre entre la cédation des signes d'origine palustre et l'installation de la psychose a une importance autrement grande. Si l'on n'a pas cette notion, le diagnostic devient quasiment impossible.

Pourtant nous rappellerons quelques caractères généraux qui, s'ils n'imposent pas forcément le diagnostic, peuvent souvent l'orienter; ce sont :

— l'apparition brutale de troubles en dehors de toute température;
— l'examen du sang, qui ne révèle plus aucun schizonte, bien que parfois il subsiste quelques croissants;
— la teinte maniaque et confusionnelle constante;
— l'insomnie, la propension à l'onirisme, l'anxiété et l'instabilité, toujours présentes;
— la durée généralement courte de ces troubles, qui n'excède pas deux à vingt jours (sauf dans les cas de psychoses franches);
— la teinte jaune des téguments et les autres signes d'intolérance à la quinacrine;
— enfin, la guérison complète qui s'ensuit toujours.

II. — *Diagnostic différentiel.*

En présence de troubles mentaux survenant au décours d'un traitement par l'Atébrine, le praticien aura cependant deux questions à résoudre :

1° S'agit-il d'une psychose endogène ?

2° S'agit-il d'une psychose exogène relevant d'une autre étiologie ?

1° *Les psychoses endogènes.* — Le premier problème est particulièrement délicat dans les cas de formes que nous avons décrites sous le vocable de psychoses franches.

Nous savons que la quinacrine, à elle seule, est susceptible de provoquer des accès de manie aiguë, des syndromes schizophréniques et des confusions mentales. La question qui se pose alors est de savoir si la toxicité du produit est alors seule en jeu, ou s'il s'agit d'un épisode d'origine endogène. Devant la diversité des tableaux cliniques réalisés dans l'intoxication par la quinacrine, il est difficile de conclure. Seule l'évolution nous le permettra. Perk considère ainsi qu'après deux mois, il faut souponner une psychopathie endogène.

Le problème se complique lorsque ces psychoses franches postatébriniques apparaissent chez des sujets déjà marqués par un lourd passé de troubles mentaux. Trois explications sont alors à envisager :

a) la quinacrine seule est responsable;

b) la pyschose endogène est seule en cause, et il s'agit seulement d'une coïncidence;

c) la quinacrine a réveillé la psychopathie préexistante.

On se trouve ici sur le terrain étiologique, et seuls les caractères propres à l'intoxication et l'évolution pourront encore nous guider.

2° *Les psychoses exogènes.* — Parmi ces psychoses exogènes, nous ferons une place importante au diagnostic différentiel qui se pose avec les psychoses paludéennes.

Le paludisme cérébral, bien que présentant de nombreux points communs avec les psychoses atébriniques, a cependant un début plus aigu et plus dramatique. L'état général du paludéen est grave, la température est à son acmé et les troubles sont rythmés par des accès thermiques, alors que les troubles psychiques consécutifs à l'Atébrine n'apparaissent qu'après la disparition des manifestations palustres. Enfin, bien que la confusion mentale soit à la base des psychoses paludéennes, la bradypsychie et la prédominance des formes asthéniques s'opposent aux bouffées d'excitation maniaque.

Cependant, dans la période secondaire du paludisme, le diagnostic est plus délicat. La psychose palustre s'installe alors progressivement et apparemment sans température. On y retrouve les troubles du comportement, l'anxiété et l'agitation classiquement décrites après le traitement quinacrinique. Mais si la température passe inaperçue, elle n'en existe pas moins sous forme de clochers isolés, parfois séparés de quelques jours. De plus, la recherche de l'hématozoaire montre des schizontes dans le sang périphérique. Ces deux seuls signes suffisent à rapporter au paludisme. ces désordres mentaux. Deux recherches doivent donc être systématiques :

— celle du parasite dans le sang;
— celle de clochers thermiques cliniquement inapparents.

Souvent aussi la quinacrine a été associée à d'autres médicaments et, le paludisme étant écarté dans la genèse de ces accidents, à quel produit faut-il rapporter cette action toxique ?

Les accidents quiniques en particulier peuvent donner le change : hallucinations auditives, troubles de l'équilibration et de la coordination des mouvements, vestiges, font que le tableau clinique peut être voisin des formes pseudo-alcooliques, des psychoses atébriniques. Mais ici un élément capital fait défaut: c'est l'excitation psycho-motrice. Comme l'a

démontré Abel Richard, la quinine n'est pas un toxique des centres nerveux. C'est seulement par un mécanisme réflexe labyrinthique qu'elle perturbe les fonctions sensorielles.

Quant à la plasmoquine, les céphalées et vertiges qu'elle provoque ne sont que la traduction de son action méthémoglobulisante.

A côté du paludisme, des troubles nerveux peuvent se développer au cours des lambliases intestinales. Mais dans cette affection, seules la dépression et une asthénie intense ont été observées. De plus, on ne retrouve pas ici le début explosif propre aux psychoses atébriniques.

L'intoxication la plus proche des troubles quinacriniques est bien l'intoxication alcoolique. Les observations de Berry et de Gowindaswamy le montrent bien. Ici, l'anamnèse seule est capable de donner la solution. Il en est de même en pays colonial pour l'insolation. Quant aux avitaminoses, si fréquentes sous les tropiques, elles s'accompagnent de syndromes multiples et bien déterminés, et surtout n'apparaissent pas brutalement.

Clifford Allen a, de plus, insisté sur une confusion possible entre certaines psychoses atébriniques et la paralysie générale. La réaction de Bordet-Wassermann, souvent positive à la suite du paludisme, les états hypomaniaques parfois d'allure paranoïaque et souvent les idées de grandeur qui se développent au cours de cette intoxication peuvent faire commettre l'erreur. L'auteur connaît un cas dans lequel le diagnostic de paralysie générale, avec toutes ses conséquences désastreuses, fut posé alors qu'il s'agissait simplement d'une psychose atébrinique.

Nous dirons encore un mot de la difficulté qu'il peut y avoir chez la femme enceinte à différencier psychoses atébriniques et psychoses gravidiques. Enfin, les formes encéphalitiques, les crises épileptiformes et les absences secondaires à la toxicité de ce produit peuvent mettre le praticien devant les mêmes hésitations.

CHAPITRE VI

PATHOGENIE

Si le neurotropisme pharmacodynamique de l'Atébrine est bien prouvé, la bénignité des psychoses atébriniques et aussi leur rareté ont fait que les chercheurs n'ont pu s'appuyer sur des examens *post mortem*, et ils ont dû se contenter d'expérimentations sur les animaux ou de constatations cliniques. C'est pourquoi le mécanisme de l'intoxication atébrinique reste encore dans le domaine des hypothèses.

Il est bien prouvé qu'il y a dans certains cas accumulation au niveau du cerveau. Odham et ses collaborateurs ont ainsi retrouvé au niveau de cet organe 15 milligrammes d'Atébrine par kilogramme de poids d'organe chez des poules et des lapins, une heure après l'injection intraveineuse de 5 milligrammes de mepacrine par kilogramme du poids corporel.

La tendance des auteurs français qui se basent uniquement sur les constatations cliniques est de rapporter ces troubles à cette accumulation d'Atébrine qui se ferait, pour eux, au niveau du diencéphale. Mlle Colette et Porot publient un cas dans lequel deux prises de quinacrine, à un intervalle de plusieurs années, déclenchent, sur un terrain particulièrement réceptif, la première fois un délire aigu, la deuxième fois un accès mélancolique. Ils insistent sur le fait que ces manifestations psychiatriques sont d'origine diencéphalique. Avant ces auteurs, Fabry et ses collaborateurs relèvent chez leur malade, qui a absorbé 1 g. 90 de quinacrine en une seule dose, une modification profonde de la formule sanguine avec

hyperleucocytose marquée et polynucléose à 90 %. Ils proposent l'hypothèse d'une polynucléose d'origine centrale, telle qu'on l'observe dans les tumeurs du 3e ventricule. On peut ajouter à ceci que l'insomnie constante dans cette intoxication et les crises épileptiformes possibles avec les grosses doses peuvent s'interpréter de la même façon. Enfin, les mêmes auteurs font de la quinacrine un sympathicotonique, soit direct, soit par action paralysante sur le pneumogastrique. Ces mêmes conclusions ressortent des travaux de Beck et Frommel qui constatent les propriétés antiacétylcholiniques de l'Atébrine.

La présence de cette quinacrine au niveau des centres nerveux va se traduire par les troubles que nous connaissons, mais aussi par des variations dans les tracés électroencéphalographiques. Pick et Hunter montrèrent chez des chats et des grenouilles l'existence d'ondes rythmées caractéristiques. De plus, il y a disparition de la fréquence rapide chez 66 % des animaux, et la persistance des seules ondes de petite amplitude sont en faveur d'une action de la mepacrine au niveau du système nerveux central. Mais ces animaux étaient légèrement anesthésiés.

Engel fait les mêmes recherches sur 5 volontaires soumis à des doses élevées de quinacrine. Il observe sur les tracés une accélération des ondes cérébrales et conclut à une action stimulante de l'Atébrine, action comparable à celle de la caféine ou du camphre.

Mais ceci ne suffit pas à éclaircir le mécanisme intime de la psychose atébrinique. Aussi bien, de nombreux auteurs ont-ils essayé d'expliquer ce qui se passe au niveau de la cellule nerveuse elle-même en présence d'Atébrine. C'est dire que nous restons là dans le domaine des hypothèses.

Parmi les premières, celle de Briercliffe fait une place prépondérante à la photo-sensibilisation, il s'appuie sur les travaux de Mathews et sur le fait que les troubles mentaux dus à l'Atébrine n'apparaissent qu'après la guérison de l'infection palustre, c'est-à-dire au moment où le convalescent

va à nouveau s'exposer à la lumière solaire, et particulièrement en pays tropical.

D'autres auteurs ont été frappés par la ressemblance qu'offrent les psychoses atébriniques et les psychoses par avitaminose, et Gaskill et Fitz Hugh soulèvent même l'hypothèse que les psychoses atébriniques ne seraient que des psychoses par avitaminose. Les travaux de Manfold viennent en partie consolider cette opinion. Manfold montre, *in vitro*, sur le tissu cérébral, que l'acriflavine à haute concentration inhibe l'action des systèmes d'oxydation, et provoque un trouble d'oxydation semblable à celui qui apparaît lorsqu'il y a déficit d'aneurine.

Nous avons été frappé par la ressemblance qui existe au point de vue clinique entre l'intoxication alcoolique et l'intoxication quinacrinique. L'ébriété, le tremblement, sont communs à ces deux accidents. Les delirium tremens et même les polynévrites sont signalés au décours de traitements par l'Atébrine. De plus, la sensibilité particulière des alcooliques à la quinacrine est bien connue. Peut-être faut-il rapprocher les deux mécanismes par la libération d'un radical éthyl de la chaîne latérale de la quinacrine. La Nivaquine, qui a la même chaîne latérale, donne également de l'insomnie, signe constant dans les troubles atébriniques.

On peut penser que ces produits ont un élément toxique commun. De plus, si l'on applique ici les constatations faites par Manfold, et en admettant que l'oxydation porte sur le radical libre $(C^2H^5)^2$, on aboutit à la formation d'alcool *in situ*.

Ce n'est là qu'une hypothèse de plus dans ce problème délicat auquel de nombreux auteurs se sont attachés sans grand succès jusqu'ici.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

L'évolution des psychoses atébriniques, leur curabilité habituelle, la multiplicité et par conséquent l'insuffisance des explications pathogéniques expliquent pourquoi le traitement de ces accidents ne tient qu'une place de second ordre.

Nous connaissons cependant les conditions nécessaires à leur éclosion, et il nous sera facile de les prévenir.

La crainte de ces désordres rares et toujours bénins ne peut jeter le discrédit sur un médicament aussi utile.

Quelques précautions seront cependant à prendre dans les traitements quinacriniques.

Tout d'abord, il faut s'en tenir aux doses classiques, soit 0 g. 30 par jour pendant cinq jours pour une crise d'attaque et 0 g. 40 par semaine à titre prophylactique ou 0 g. 10 par jour dans les zones et aux périodes de forte endémie. On recommandera la prise des comprimés pendant le repas et de préférence avec un régime riche en hydrates de carbone. La voie digestive sera, dans la mesure du possible, préférée à la voie parentérale.

Cependant, il est bon de remplacer la quinacrine par un autre antipaludéen dans les cas d'insuffisance hépatique, chez les constipés, les insuffisants rénaux et les cachectiques.

De plus, l'existence d'antécédents alcooliques, et surtout d'épisodes psychiques antérieurs ou même chez les ascendants doit faire rejeter le médicament. Une fois le traitement commencé, l'apparition de l' « ictère » atébrinique, d'insomnie ou de petits signes mineurs d'intolérance doit entraîner l'ar-

rêt immédiat de la cure. Un traitement par la quinacrine ne doit donc être mené que sous surveillance médicale.

Quant au traitement de la psychose proprement dit, il est des plus variés et surtout symptomatique. Tous les sédatifs ont été employés, et particulièrement le gardénal.

Les auteurs anglo-saxons, qui ont pensé à un déficit d'aneurine, ont surtout utilisé la vitamine B_1. Engel, considérant l'Atébrine comme un stimulant des centres nerveux, préconise les médicaments dépresseurs tels que l'amytal.

Cependant, des traitements plus énergiques ont été parfois mis en œuvre dans les formes traînantes de psychoses franches, où l'on se méfie d'une psychopathie d'évolution. Perk emploie l'électro-choc et obtient 4 guérisons immédiates sur 6 malades. La série est de 4 à 6 électro-chocs en moyenne.

Mlle Colette et Porot ont soumis 7 de leurs malades au même traitement. Le nombre d'électro-chocs varie de 4 à 12. Dans 1 cas, les mêmes auteurs ont provoqué 25 comas insuliniques, et dans 1 syndrome encéphalitique d'allure choréiforme, électro-chocs et insulinothérapie ont été associés à la pénicilline, au salicylate de soude et à l'acétylarsan. Dans les 9 cas, la guérison a été obtenue. Mais ces thérapeutiques assez brutales sont hors de mise dans les bouffée délirantes. Ici, l'arrêt de l'Atébrine suffira, et la régression des troubles sera totale dans les cinq à six jours suivants.

CHAPITRE VIII

LES PROBLEMES MEDICO-LEGAUX

Notre observation II montre toutes les conséquences que peut entraîner un épisode confusionnel postatébrinique au point de vue social. Notre capitaine au long cours, commandant d'une unité de la Marine marchande, a été ainsi déclaré inapte à ses fonctions et rapatrié d'urgence avec un dossier sévère. Lorsque le diagnostic fut révélé, on eut toutes les peines du monde à persuader sa Compagnie du caractère transitoire et essentiellement bénin des troubles mentaux qu'il avait présentés. Ces licenciements injustifiés peuvent ainsi créer d'importants préjudices.

Il en est de même dans la vie privée, et l'observation de délire érotique que rapporte Triantafillopoulo est suffisamment suggestive à cet égard.

Au point de vue délinquance, le problème est moins improtant, et si les tentatives de suicide sont nombreuses, elles n'aboutissent pas en général. Il s'agit donc le plus souvent de petits délits, tels que désertion en milieu militaire dans des cas de fugue, ou actes d'indiscipline ou d'agressivité. Ainsi, dans l'observation I, le patient a giflé deux matelots. Nous n'avons cependant trouvé aucune observation faisant état de meurtres commis sous l'effet de la quinacrine.

Par contre, la quinacrine a été invoquée par certains intéressés en vue d'obtenir des pensions, comme Findlay l'a signalé.

Ainsi, les problèmes médico-légaux, tant au point de vue capacité civile et militaire qu'au point de vue délinquance,

sont faciles à résoudre si l'on connaît le caractère épisodique et bénin de ces troubles.

Cependant, dans les formes où la psychose atébrinique vient se greffer sur un terrain déjà fragilisé par des antécédents constitutionnels ou acquis, il faudra faire la part des choses, encore que les traitements de choc puissent éviter des solutions définitives.

CONCLUSIONS

I. — On peut affirmer l'autonomie et la légitimité des psychoses atébriniques. Ces troubles sont uniquement dus à l'action toxique du médicament sur les centres nerveux.

II. — La fréquence de ces accidents est plus grande :

— lorsque la dose de quinacrine est anormalement élevée;

— lorsque la voie parentérale est utilisée;

— lorsque les fonctions d'élimination du malade sont déficientes;

— lorsque le sujet présente déjà des antécédents psychopathiques constitutionnels et surtout acquis;

— les alcooliques sont plus sensibles à la toxicité de la quinacrine.

Pour les sujets chez lesquels ces troubles apparaissent avec de petites doses ou avec des doses normales, et lorsqu'il n'y a aucun antécédent, il faut admettre un phénomène d'idiosyncrasie vis-à-vis du médicament.

III. — Ces psychoses, qui ont leur caractère propre, doivent être rangés dans le cadre des psychoses exogènes d'origine toxique. Elles sont caractérisées par des signes de la série maniaque et de la série confusionnelle toujours présents.

IV. — Les tableaux cliniques réalisés au cours de cette intoxication sont très variés. Ce sont :

1° des petits signes d'intolérance : insomnie, tendance à l'onirisme, anxiété, irritabilité;

2° des formes pseudo-alcooliques allant de l'ivresse quinacrinique au delirium tremens post atébrinique et dont la durée n'excède pas deux jours;

3° des bouffées délirantes pouvant prendre les thèmes les plus divers. Elles régressent au plus tard en six jours;

4° des psychoses bien définies qui n'apparaissent pratiquement que chez des sujets déjà porteurs d'antécédents psychopathiques et dont la durée peut dépasser deux mois;

5° plus rarement, des encéphalites postquinacriniques où les mêmes signes psychiques sont associés à des manifestations neurologiques : contracture, mouvements choréiformes, paralysies flasques, convulsions, crises épileptiformes. Des polynévrites ont été également signalées.

V. — Les troubles d'intolérance éclatent à partir du troisième jour de traitement lorsque la voie parentérale est employée, et jusqu'au douzième jour après la fin de la cure classique par voie digestive, mais toujours après la chute de la température et la disparition des schizontes du sang périphérique.

VI. — La guérison complète des psychoses atébriniques est la règle.

VII. — Le traitement se borne dans les cas les plus typiques à l'arrêt immédiat de la quinacrine et aux sédatifs habituels.

Dans les cas de psychoses franches, où l'évolution d'une psychopathie constitutionnelle est souvent à soupçonner, la convulsivothérapie a donné de bons résultats.

VIII. — Ces incidents sans gravité peuvent avoir des conséquences fâcheuses pour le malade, au point de vue social, si le diagnostic exact n'est pas posé.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Le Président,

H. BONNIN.

Vu : *Le Doyen,*

G. PORTMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 19 juillet 1949.

Le Recteur de l'Académie,

A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Abel, Richard. — Ivresse quinique. *Rev. du palud. et de méd. trop.*, 15 mai 1939, p. 43.

Agress (M.). — L'Atébrine déterminant la mort, par l'apparition d'une dermatite exfoliatrice et d'une hépatite. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, Chicago, 131, n° 1, 4 mai 1946, p. 14-21.

Allen (E. W.), Allen (Jr H. D.), Fulghum (C. B.). — Psychosis following administration of Atabrine. *J. A. M. A.*, Georgia, K. 62. 62, févr. 1937.

Allen (C.). — Diagnosis of psychotic symptoms in atebrin intoxication. *Brit. Med. Journ.*, 1944, n° 2, p. 831.

Alliez (J.), Payan (H.), Caïn (J.). — Deux observations de psychoses atébriniques. *Presse médicale*, 23 oct. 1948, p. 747; in *Ann. méd.-psychol.*, mai 1948, t. I, n° 5, p. 590-594.

Ayala (F.) et Bravo (G.). — Psicosis observadas en el tratamiento de la malaria con atepe. *Rev. Clin. Esp.*, t. VII, n° 1, 15 oct. 1942.

— Los sindromes neuro-psiquicos provocados por atebrina y atepe. *Medicamenta*, n° 105, 1er juill. 1946.

Banerjee (K.). — Two cases of poisonning after injection of atebrin musonate. *Calcutta M. J.*, 31, 41-22, juill. 1936.

Barbosa (A.). — Contribution au traitement du paludisme par l'Atébrine. *Med Pais. Calidos*, 1934, 7, 73, 123, 137.

Beck (I. T.) et Frommel (E.-D.). — Action de l'Atébrine sur le système neuro-végétatif. *Presse médicale*, 1948, p. 830.

Berry (T. N.). — Two cases showing cerebral symptoms after treatment with quinacrine. *Indian Med. Gaz.*, n° 4, avril 1945, p. 214.

Bisphan (W. N.). — Réactions toxiques à la suite de l'Atébrine dans le traitement du paludisme. *Amer. Journ. of Trop. Med.*, 1941, p. 455; in *Riv. di Malariol. Sez.*, 1941, p. 67.

Boshes. — *Arch. of Neurol. and Psych.*, sept. 1947.

Briercliffe (R.). — The Ceylan Malaria Epidemic 1934-1935. Report by the Director of Medical and Sanitary Services. Sessional Paper XXII Ceylan Government Press, Colombo. In *Bull. of Trop. Dis.*, 1936, vol. 33, n° 3, p. 218.

Burnham (R. C.). — Acute atabrine intoxication. Report of a case. *U. S. Navy Med. Bul.*, mars 1946, vol. 46, n° 3, p. 434-438.

Bussow (H.). — Intoxication par l'Atébrine (tentative de suicide). *Sammlung von Vergiftungs*, vol. 12, nov. 1942, p. 137-140.

Caicedo et Guerrero (L.). — Deux observations avec tares psychiques antérieures. *Riv. de Med. Tropical y Parasitol.*, La Havane, juill.-sept. 1946, p. 74-78.

Centre de Recherches malariologiques de l'Armée. — Le mepacrine dans les tissus animaux. *Ann. trop. méd. et parasitol.*, juill. 1946, 40, p. 173-189.

Choremis (K.) et Spiliopoulos (G.). — Phénomènes paralytiques après emploi des antimalariques synthétiques. *Deut. Med. Wochenschr.*, n° 47, 18 nov. 1938, p. 1680-1682.

Chorine. — L'Atébrine dans le traitement du paludisme. *Bull. of Trop. Dis.*, 1933, vol. 30, n° 12, p. 845.

Colette (Mlle) et Porot (M.). — Les psychoses quinacriniques. *Algérie médicale*, n° 51, août-sept. 1948, p. 375-386.

Dé (R. K.). — Treatement of Malaria in Children with Atebrine musonate. *Indian Med Gaz.*, mai 1937, vol. 72, n° 5, p. 290-292.

Decrop (M.). — Intoxication aiguë par l'Atébrine. *Maroc médical*, n° 272, janv. 1948, p. 24.

Dunn (C. L.). — Some observations on the therapeutics of Malaria in Ceylon. *Trans. of Trop. Med. and Hyg.*, vol. XXX, n° 2, juill. 1936, p. 233-244.

Engel (G.-D.), Romando (J.), Ferris (E.-B.). — Effets de la quinacrine sur le système nerveux central. Etude clinique et encéphalographique. *Arch. of Neurol. and Psych.*, 58, 3, sept. 1947, p. 337-351.

Fabry, Moreau et Lataste (Mlle). — Syndrome d'excitation psychomotrice au cours d'une tentative de suicide par absorption de quinacrine. *Bull. de la Soc. méd.-chir. de l'Indochine*, n° 8, oct. 1936.

Fernando (P. B.) et Sandarasagana (H. P.). — A clinical study of 647 patients treated for Malaria during the Ceylon epidemic of 1934-1935. *Ceylon Journ. Sci. Sect. D. Med. Sc.*, 1935, déc., t. 3, vol. 3, p. 195-233.

Field (J. W.). — Notes on the chemotherapy of malaria. *Bull. Inst. Med. Res. Federated Malay States*, 1938, 2.

Field (J. W.) et Niven (J. C.). — A Clinical comparison of Atebrine musonate with Quinine Bihydrochloride. A preliminary Report band on the treatment of 286 cases of Acute Malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1936, 8 avril, vol. 29, n° 6, p. 647-658.

Field (J. W.), Niven (J. C.) et Guest. — Clinical and experimental observations on Atebrine musonate. *Bull. Inst. Med. Res. Federat. Malay States*, 1937, 2.

Field, Niven et Hodgkin. — Cités dans le IV[e] Rapport général de la Commission du paludisme.

Findlay (G. M.). — The toxicity of Mepacrine in man. *Bull. of trop. dis.*, 1947, vol. 44, p. 763-780.

Foy (H.), Kondi (A.) et Peristeris (M.). — A Controlled Field experiment to test the relapse value of Atebrine. *Trans. of Trop. Med. and Hyg*, vol. XXX, n° 1, juin 1936, p. 109-114.

Gaehlinger (H.). — La lamblia intestinalis, parasite de la fatigue et de l'anxiété. *Paris médical*, 9 avril 1949, p. 134.

Gamal El-Din Nour El-Din. — Psychose toxique après Atébrine. *Journ. of the Roy. Egypt. Med. Assoc.*, n° 6, juin 1948, p. 489-500.

Gaskill (H. S.) et Fitz-Hugh (T.). — Psychoses toxiques après Atébrine. *Bull. U. S. Army. Med. Dept.*, 86, mars 1945; in *Bull. of War Med.*, vol. 5, n° 12, août 1945.

Gowindaswamy (M. V.). — Atebrine poisonning. *Lancet*, 4 janv. 1936, p. 56-57.

Gowindaswamy (M. V.). — Action de l'Atébrine sur les malades

mentaux. Etude clinique. *The Indian Med. Gaz.*, n° 1, janv. 1940, p. 22.

Green (R.). — Effets toxiques dus à l'Atébrine. *Malayan Med. Journ.*, 1934; in *Ann. de méd. et pharm. colon.*, 1935, n° 1, p. 203.

Guija Moralés (E.). — Psychoses atébriniques. 1 vol., éd. Masso, Barcelone; in *Revue du paludisme*, n° 25, 15 avril 1946, p. 105-109.

Hay (D. C.), Spaar (A. E.) et Ludovici (H. L.). — Atebrine treatment in Malaria. *Indian Med. Gaz.*, 1935, vol. 70, n° 12, p. 678, 679.

Hecht (G.). — Pharmakologisches über Atebrine. *Arch. f. exp. path. u. pharm.*, 1933, 170, 328.

Hoobler (S. W.). — Réactions psychiques après ingestion de fortes doses de quinacrine par des sujets normaux. *The Amer. Journ. of Trop. Med.*, vol. 27, n° 4, juill. 1947, p. 477-483.

Kammerer (Th.). — Les psychoses paludéennes. Thèse Alger, 1942, p. 118-122.

Kang (T.) et Jarvis (B. W.). — Maniacal Symptoms following use of Atebrine. Report of a case. *Chinese Med. Journ.*, juill. 1936, vol. 50, n° 7, p. 976-978.

Kehar (N. D.). — Observations on the absorption and excretion of atebrine. *Records Malaria Survey of India*, 1935, n° 5, p. 393.

— The influence of food in the stomach on the absorption and excretion of Atebrine. *Ibid.*, p. 405.

Kingbury (A N.). — Psychoses in cases of malaria following exhibition of Atebrin. *Lancet*. 2, 979-982, 3 nov. 1934.

Lidz et Kahn. — Toxicity of quinacrine for the Central Nervous system. *Arch. of neurol. and psych.*, sept. 1946, vol. 56, p. 284; in *Manufact. Chem.*, avril 1947, n° 41, p. 187.

Macdonald (D. R.). — Two cases of fugue after mepacrine administration. *Brit. Med. Journ* , 1947, n° 2, p. 959.

Machella (T. E.), Kimmelman (L. J.). et Lewis (R. A.). — The intravenous administration of Atabrine in Falciparum malaria. *Bull. U. S. Army Med., Dept.*, déc. 1947, vol. 7, n° 12, p. 1009-1021.

Maegraith (B. G.). — Prolonged oral administration of mepacrine. III : The clinical effect, in women. *Ann. trop. med. et parasitol.*, 1946, n° 40, p. 215-218.

Manfold. — Cité par Findlay.

Markson et Dawson. — Investigations in Chemotherapy of Malaria in West Africa. Report of a case of acute mepacrine poisonning. *Ann. Trop. Med. et Parasitol.*, 10 oct. 1945, vol. 39, n° 2, p. 117-118.

Mathews (F. P.). — Photo-sensibilisation and the Photo-dynamic Diseases of Man and the Lower Animals. *Arch. of pathol.*, 1937, vol. 23, n° 3, p. 399.

Mazar (O. U.). — Malaria et Atébrine dans les psychoses. Congrès des méd. aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, XLI, V^e^ Session, Genève-Lausanne, 22-27 juill. 1946; in *Medecine et Hygiène*, n° 81, 1^er^ sept. 1946, p. 9.

Mergener (J. C.). — Psychosis following administration of quinacrine Hydrochloride for malaria. Neuro psychiatric of a case. *War Med.*, Chicago, 1945.

Mohanty (J. K.). — Mepacrine intoxication and vitamine B deficiency. *Indian Med. Gaz.*, n° 80, p. 459-461, sept. 1945.

Mukherjee (S.). — Un cas de démence au cours du traitement par l'Atébrine. *Revue du paludisme*, n° 5, 15 nov. 1939, p. 159-160.

Oldham, Frances (K.) et Kelsey (F. E.). — Studies on antimalarial drugs. Distribution of Atebrine in the tissus. *Journ. Pharm. and Exper. thérapeutics*, avril 1945, vol. 83, n° 4, p. 288-293.

Olivier. — Un cas de psychose bénigne et transitoire due à l'injection intraveineuse de 30 centigrammes d'Atébrine. *Algérie médicale*, n° 148, août 1941, p. 137-138.

Overbeek et Gilbert. — Comparaison de l'Atébrine et de la quinine par la bouche dans les accès de paludisme. *Meded. Dienst. d. Volksgez. in Nederl. Indie*, 1937, vol. 26, n° 4, p. 437-442.

Paranjothy (J. T.). — Notes on some cases of Atebrin psychosis. *Med. Journ. of Malaya*, vol. 2, n° 1, sept. 1947, p. 49-51.

Patwardhan (G.). — Atebrine Intoxication. *The Med. Digest.*, nov. 1938, p. 479.

Perk (D.). — Mepacrine Psychosis. *Journ. Ment. Sc.*, oct. 1947, vol. 93, n° 393, p. 756-771; in *Bull. of Trop. Dis.*, mai 1948, p. 398-399.

Piana (G. A.). — De quelques cas de polynévrites atébriniques. *Pediatra*, oct. 1940, p. 686; in *Riv. di Maloriol. Sez.*, 1940, p. 210.

Pick (E.) et Hunter (J.). — The action of Atabrine on the electro-cortico-potentials. *Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, avril 1944, vol. 80, n° 4, p. 354-361.

IV^e^ Rapport général de la Commission du paludisme. — *Bull. de l'organ. d'hyg. de la S.D.N.*, vol. VI, n°. 6, déc. 1937.

Raybaud (A.), Alliez (J.) et Garrouste (E.). — Syndrome confuso-onirique au cours d'une cure de quinacrine. Comité médical des Bouches-du-Rhône, 2 janv. 1947, in *Presse médicale*, n° 21, 12 avril 1947, p. 248.

Revol (L.) et Kolopp (P.). — Syndrome d'excitation psycho-motrice à tendance hypomaniaque, provoqué par ingestion de doses thérapeutiques de quinacrine. *Lyon médical*, n° 9, févr. 1948, p. 143-145.

Roger (H.), Alliez (J.) et Vigouroux (R.). — Bouffée délirante quinacrinique. *Presse médicale*, 14 mai 1949, p. 437.

Sarrouy (Ch.) et Battandier (A.). — Quinacrine et poliencéphalite. *Algérie médicale*, n^os^ 9-10, nov.-déc. 1947, p. 708.

Sheppeck (M. L.) et Wexberg (L. E.). — Psychose toxique à la suite de l'administration de quinacrine. *Arch. of Neurol. and Psychiatry*, mai 1946, p. 439; in *Journ. Amer. Med. Assoc.*, n° 16, 17 août 1946, p. 1389.

Shiers (D.). — Cerebral excitement following mepacrine therapy. *Brit. Med. Journ.*, 1946, n° 1, p. 762-763.

Shivapuri (H. N.). — Insanity due to Atebrine. *Journ. of the Indian Med. Assoc.*, Calcutta, vol. VIII, n° 9, juin 1939, p. 548.

Sicault (G.). — A propos des signes d'intolérance observés au cours des traitements du paludisme par l'Atébrine ou la quinacrine. *Bull. de l'Inst. d'Hygiène du Maroc*, n° 3, 1935.

Tatarenko (N. P.). — Des psychoses quinacriniques. *Vraichebroie Delo*, fasc. 5, t. XXVI, 1946; in *Ann. Med. psychol.*, t. II, n° 4, nov. 1947, p. 454.

Traina (I.). — Effets secondaires et métabolisme de l'Italchina chez l'enfant normal et pathologique. Déductions sur la posologie aux différents âges. Proposition de schémas rationnels. *Riv. de Malariol.*, 1942, n° 2, p. 109-138.

Triantafillopoulo (B.). — Souvent femme varie. *Presse médicale*, n° 74, 25 déc. 1948, p. 906.

Turner (C.). — The neurologic and psychiatric manifestations of malaria. *Southern Med. Journ.*, juin 1936, vol. 29, n° 6, p. 578-585.

Udalagama (L.). — Mental derangement in malaria cases treated by atebrine-musonate injections. *Indian Med. Gaz.*, déc. 1935, vol. 70, n° 12, p. 679-683.

— Malaria, Atebrin and Mental Disturbances. *Ibid.*, p. 687-688; in *Bull. of Trop. Dis.*, 1936, vol. 33, n° 10, p. 792.

Van Slype (W.). — Injections d'Atébrine et paludisme aigu. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, 1936, n° 16, p. 429.

Vardy (E. G.). — Notes on clinical investigations of treatement of malaria by atebrin musonate injections. *Malayan Med. Journ.*, 1935, n° 10, p. 67.

Whitman-Newel et Lidz. — Cités par Findlay.

Wilkinson (P. B.). — Mental Disturbance after the exhibition of Atebrin. *Cadeceus*, nov. 1939, p. 267; in *Trop. Dis. Bull.*, 1941, vol. 38, p. 337.

Wollmer et Liebig. — *Deut. Med. Wochenschr.*, 21 juill. 1944, p. 415-417.

Dépôt légal effectué en 1949 (3e trimestre).

2512. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1949.